

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele**

**Adhärenz zu oralen Tyrosinkinaseinhibitoren
bei chronischer myeloischer Leukämie –
Querschnittsstudie in einer universitären Spezialambulanz**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Eva-Johanna Csef
aus Würzburg**

Würzburg, Dezember 2016

Referent: Professor Dr. med. Volker Kunzmann
Korreferentin: Professor Dr. rer. nat. Almut Schulze
Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 2018
Die Promovendin ist Ärztin.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung.....	1
1.1 Chronische myeloische Leukämie	1
1.1.1 Einteilung und Pathogenese	1
1.1.2 Klinik	1
1.1.3 Diagnostik	2
1.1.4 Therapie	3
1.2 Tyrosinkinaseinhibitoren	7
1.2.1 Überblick.....	7
1.2.2 Imatinib	8
1.3 Adhärenz.....	9
1.3.1 Definition.....	9
1.3.2 Stellenwert der Adhärenz.....	10
1.3.3 Messmethoden	11
1.3.4 Einflussfaktoren auf die Adhärenz.....	15
1.3.5 Folgen der Nonadhärenz	17
1.3.6 Adhärenz bei oraler Tumorthherapie.....	18
1.4 Aktuelle Studienlage zur Adhärenz bei CML.....	20
2 Arbeitshypothesen	27
3 Methoden.....	30
3.1 Studiendesign und Stichprobenbeschreibung.....	30
3.2 Fragebögen.....	31
3.2.1 Soziodemographische Daten	31
3.2.2 „Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication“ (BAASIS)	31
3.2.3 „Progredienzangst-Fragebogen“ (PA-F)	32
3.2.4 „Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung“ (FKV)	33
3.2.5 Selbstentwickelter Fragebogen „Fragen zur Einnahme von Tyrosinkinase-Hemmern“.....	33
3.3 Statistische Analyse	34
4 Ergebnisse.....	35
4.1 Deskriptive Ergebnisse.....	35
4.1.1 Stichprobengröße	35
4.1.2 Soziodemographische Daten	35

4.1.3 Adhärenz der Stichprobe	37
4.1.4 Progredienzangst.....	38
4.1.5 Krankheitsverarbeitung	39
4.1.6 Krankheitsbezogene Vorstellungen und Kenntnisse	40
4.2 Statistische Berechnungen.....	43
4.2.1 Adhärenz und Soziodemographie	43
4.2.2 Adhärenz und Progredienzangst.....	43
4.2.3 Adhärenz und Krankheitsverarbeitung	44
4.2.4 Krankheitsverarbeitung und Progredienzangst.....	44
5 Diskussion	45
5.1 Kontext der aktuellen Forschung.....	45
5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	46
5.2.1 Soziodemographie und Adhärenz	46
5.2.2 Progredienzangst.....	48
5.2.3 Krankheitsverarbeitung	50
5.2.4 Wissen und Vorstellungen der Patienten	52
5.3 Limitationen der Studie.....	55
5.4 Ausblick.....	57
5.4.1 Verbesserung der Adhärenz im Allgemeinen	57
5.4.2 Konsequenzen für die CML-Therapie.....	58
6 Zusammenfassung	60
7 Literaturverzeichnis.....	62
Abbildungsverzeichnis	68
Tabellenverzeichnis	68
Abkürzungsverzeichnis	69
Anlagen	71
Danksagung	88
Lebenslauf	89

Hinweise:

Der besseren Lesbarkeit halber werden in dieser Arbeit nur die maskulinen Formen von geschlechtsspezifischen Begriffen verwendet. Soweit nicht anders angegeben sind damit stets beide Geschlechter gemeint.

Der Begriff der „unerwünschten Arzneimittelwirkung“ (UAW) wird in dieser Arbeit synonym zu „Nebenwirkung“ verwendet, da es sich hierbei um den in der Allgemeinbevölkerung bzw. bei den Studienteilnehmern gebräuchlicheren Begriff handelt.

1 EINLEITUNG

1.1 Chronische myeloische Leukämie

1.1.1 Einteilung und Pathogenese

Bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) handelt es sich um eine maligne, klonale Stammzellerkrankung aus dem Formenkreis der myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Ebenfalls zu dieser Gruppe zählen die Polycythaemia vera (PV), die essentielle Thrombozythämie (ET), die primäre Myelofibrose (PMF) und einige weitere seltenere Krankheitsentitäten. Ihnen gemeinsam ist die abnorme klonale Veränderung einer hämatopoetischen Stammzelle (vgl. im Folgenden die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [DGHO] und die Übersichtsarbeiten des „*European LeukemiaNet*“ [ELN]).¹⁻³

Im Fall der CML ist überwiegend die granulozytäre Zellreihe betroffen. Meistens kommt es durch die reziproke Translokation [t(9;22)(q34;q11)] zwischen den Chromosomen 9 und 22 zur Bildung des so genannten Philadelphia-Chromosoms.⁴ Auf diesem Chromosom 22q⁻ entsteht nun das *BCR/ABL1*-Fusionsgen. Es setzt sich aus dem Abelson (*ABL1*)-Onkogen von Chromosom 9 sowie der „*breakpoint cluster region*“ (*BCR*) von Chromosom 22 zusammen und kodiert für eine Proteinkinase.^{1,4,5} Dadurch, dass diese Tyrosinkinase diverse für die Malignomentstehung relevante Signaltransduktionswege wie JAK/STAT („*Janus kinase/Signal transducers and activators of transcription*“) oder die mTOR-Signalkaskade („*mechanistic target of rapamycin*“) beeinflusst, kommt es zur unkontrollierten Zellproliferation und zur Unterdrückung einer normalen Hämatopoese.⁵

1.1.2 Klinik

Die mit einer Inzidenz von 1–2/100 000 Einwohner/Jahr relativ seltene CML tritt meist im mittleren bis höheren Lebensalter auf (Median 65 Jahre) und verläuft typischerweise in drei Phasen. Am Anfang steht die chronische (Initial-)Phase,

die oft asymptomatisch verläuft, weswegen ein Großteil der Fälle durch einen Zufallsbefund diagnostiziert wird. Bereits in diesem Stadium kann es aber auch zu Allgemeinsymptomen wie Leistungsminderung und Abgeschlagenheit, einer Leukozytose oder einer Milzvergrößerung kommen. Spätestens in der Phase der Akzeleration wird die häufig massive Leukozytose deutlich und die zunehmende Splenomegalie kann zu Oberbauchbeschwerden führen. Auch eine begleitende B-Symptomatik, also Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß, ist häufig. Das Endstadium entspricht dem unbehandelt in der Regel letalen Blastenschub. Er ähnelt einer akuten Leukämie und führt unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tode (Übersicht siehe Leitner *et al.*).⁵

1.1.3 Diagnostik

Eine Knochenmarkpunktion und die damit verbundene Zytogenetik, also der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms und/oder des *BCR/ABL1*-Fusionsgens, sind für die Diagnosefindung ausschlaggebend. Daneben spielen auch klinische und hämatologische Parameter in der Diagnostik der CML eine wichtige Rolle. So kann beispielsweise aus Alter, Milzgröße, Thrombozytenzahl und peripherem Blastenanteil der „Sokal-Score“, ein Prognosescore, bestimmt werden.¹ Weitere typische Laborparameter sind die nicht selten extrem erhöhten Leukozyten (> 500 000/ μ l) inklusive einer pathologischen Linksverschiebung der Granulozyten sowie im Verlauf eine Anämie und Thrombozytopenie. Ebenfalls charakteristisch ist der Nachweis einer erniedrigten alkalischen Leukozytenphosphatase oder von Pseudo-Gaucher-Zellen im Knochenmark. Auch die Molekulargenetik ist fester Bestandteil der Diagnostik; die Bestimmung der *BCR/ABL1*-Transkript-Anzahl kann beispielsweise zur Verlaufskontrolle beziehungsweise zur Beurteilung des Therapieansprechens verwendet werden.⁵

1.1.4 Therapie

1.1.4.1 Hintergrund

Über viele Jahre bestand die Therapie der CML hauptsächlich aus einer Splenektomie oder Milz-Radiatio und der Gabe von Busulfan und Hydroxyharnstoff, wodurch die Zellzahl zwar reduziert, aber dennoch nur ein palliatives Therapieziel verfolgt werden konnte. Ein großer Durchbruch gelang durch die Etablierung der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Dieses sehr aufwändige und risikoreiche Verfahren ist bis heute die einzige gesicherte Chance auf eine Heilung der CML. Ein weiterer Meilenstein war der Einsatz von Interferon- α (IFN- α) Mitte der 1980er-Jahre, da hiermit erstmals medikamentös eine zytogenetische Remission erreicht werden konnte.

Ein echter Wandel vollzog sich allerdings erst mit der Einführung von Imatinib, einem oral verabreichten Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der direkt an der Ursache der CML, nämlich dem *BCR/ABL1*-Fusionsgen beziehungsweise der dadurch aktivierten Tyrosinkinase, ansetzt. In der IRIS-Studie („*International Randomized Study of Interferon and STI571*“) konnte beispielsweise die Überlegenheit von 400 mg Imatinib täglich gegenüber einer Kombination aus IFN- α und Cytarabin nicht nur in Hinblick auf die Remissionsraten nachgewiesen werden; auch bezogen auf das „*overall survival*“ nach fünf Jahren zeigte sich eine deutliche Prognoseverbesserung um 20 % (89 % Gesamtüberleben unter Imatinib versus 68–70 % unter IFN- α /Cytarabin in früheren Studien).⁶ Seit längerem findet auch die zweite Generation der TKI, etwa Dasatinib oder Nilotinib, klinische Anwendung.^{1,5}

1.1.4.2 Aktuelle Therapieempfehlung

Um sich für die richtige Therapie entscheiden zu können, sind klare Definitionen bezüglich Therapieansprechen beziehungsweise -versagen nötig. Außerdem bedarf es einer Klärung der einzelnen Remissionsstadien und der damit verbundenen Diagnostik. Das ELN, ein Zusammenschluss von Ärzten und

Wissenschaftlern innerhalb der EU,⁷ schlug 2009 folgende Einteilungen vor, die auch in den aktuelleren Empfehlungen des Netzwerks sowie in der DGHO-Leitlinie immer wieder auftauchen:^{2,3,8}

Parameter	Definition	Diagnose- und Verlaufsanalysen
Hämatologische Remission Komplet:	Leukozyten $<10 \times 10^9/l$ Keine unreifen Leukozyten im Differenzialblutbild, Basophile $<5\%$ Thrombozyten $<450 \times 10^9/l$ Milzgröße normal bzw. Milz nicht palpabel	Blutbild bei Diagnose, dann alle 14 Tage, bis CHR erreicht und bestätigt, dann mindestens alle 3 Monate
Zytogenetische Remission Komplet:	Anteil Philadelphia-Chromosom positiver Metaphasen: 0%	Chromosomenanalyse bei Diagnose, nach 3 und 6 Monaten, dann alle 6 Monate, bis CCR erreicht und bestätigt, dann alle 12 Monate, wenn keine regelmäßigen molekulargenetischen Untersuchungen möglich sind
Partiell:	1–35%	
Minor:	36–65%	
Minimal:	66–95%	
Keine:	$>95\%$	
Molekulargenetische Remission Komplet:	BCR-ABL-mRNA-Transkripte mittels quantitativer RT-PCR bzw. „nested PCR“ nicht nachweisbar	RT-PCR bei Diagnose, dann alle 3 Monate, bis MMR erreicht und bestätigt, dann alle 6 Monate
Major:	BCR-ABL/Internationaler Standard $<0,1\%$	

CHR: komplette hämatologische Remission, CCR: komplette zytogenetische Remission, RT-PCR: Real-time-Polymerasekettenreaktion, MMR: „major molecular response“.

Abbildung 1: Empfehlungen des ELN zu Diagnose- und Verlaufsuntersuchungen bei CML (nach Leitner *et al.* [schriftliche Genehmigung liegt vor])⁵

Zeitpunkt nach Therapiebeginn (Monate)	Optimal	Suboptimal	Versagen	Warnzeichen
3	Komplette hämatologische + mindestens minore zytogenetische Remission ($Ph^+ \leq 65\%$)	Keine zytogenetische Remission ($Ph^+ > 95\%$)	Keine komplette hämatologische Remission	
6	Wenigstens partielle zytogenetische Remission ($Ph^+ \leq 35\%$)	Weniger als partielle zytogenetische Remission ($Ph^+ > 35\%$)	Keine zytogenetische Remission ($Ph^+ > 95\%$)	
12	Komplette zytogenetische Remission	Weniger als komplette zytogenetische Remission	Weniger als partielle zytogenetische Remission ($Ph^+ > 35\%$)	Keine MMR
18	MMR	Weniger als MMR	Weniger als komplette zytogenetische Remission	
Zu jedem Zeitpunkt*	Anhaltende oder sich verbessernde MMR	Verlust der MMR oder imatinib-sensitive Mutation oder zusätzliche chromosomale Aberrationen in Ph^+	Verlust von kompletter hämatologischer oder zytogenetischer Remission oder imatinibresistente Mutation	Anstieg der BCR-ABL-Last oder zusätzliche chromosomale Aberrationen in Ph^-

Ph^+ : Philadelphia-Chromosom-positive Zellen. Ph^- : Philadelphia-Chromosom-negative Zellen. MMR: „major molecular response“. * Ein Kriterium ausreichend.

Abbildung 2: Definition des Ansprechens auf Imatinibtherapie nach ELN (nach Leitner *et al.* [schriftliche Genehmigung liegt vor])⁵

Gemäß der aktuellen DGHO-Leitlinie besteht die Erstlinientherapie einer CML mit *BCR/ABL1*-Nachweis aus wahlweise 400–800 mg Imatinib/Tag, 100 mg Dasatinib/Tag oder 2 x 300 mg Nilotinib/Tag.³ Gemeinsam mit dem ELN wurde in der „*European Treatment and Outcome Study for CML*“ (EUTOS) ein neuer Prognosescore speziell für die Behandlung mit Imatinib entwickelt:

EUTOS-Score (vor Therapiebeginn):

7 × Prozentzahl der Basophilen im peripheren Blut + 4 × Milzgröße in cm

Die Studiengruppe setzte einen Wert > 87 Punkten mit einem hohen Risiko, innerhalb von 18 Monaten keine komplette zytogenetische Remission zu erlangen, gleich. Andernfalls (≤ 87 Punkte) wurden die Patienten als „*low risk*“ definiert.⁹

Baccarani *et al.* betonen in ihren Therapieempfehlungen von 2014 wie wichtig es ist, die Behandlung der CML so früh wie möglich zu beginnen.⁸ Für sie geht es bei CML-Patienten längst nicht mehr nur darum die Progression der Erkrankung zu verhindern, sondern vielmehr um das Erreichen einer Lebenserwartung und -qualität, die mit der Gesunder vergleichbar ist.⁸ Hierfür ist eine gute Beziehung zwischen Ärzten, sowohl Facharzt als auch Allgemeinmediziner, und Patienten essentiell. Komplikationen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sollten beispielsweise schnell Beachtung finden, denn „wenn die Nebenwirkungen, selbst minimale, (...) chronisch sind, werden die Lebensqualität und die Compliance zur Behandlung beeinflusst.“⁸

Führt die begonnene Therapie nicht zum gewünschten Ergebnis, sollte ein Wechsel auf einen Zweitgenerations-TKI (z. B. Nilotinib beziehungsweise Dasatinib) erfolgen. Bei anhaltendem Therapieversagen sollte eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Zur CML-Therapie in der akzelerierten Phase beziehungsweise der Blastenkrise existieren eigene Algorithmen (vgl. DGHO-Leitlinie).³ Außerdem benötigen bestimmte Fälle wie etwa die Therapie Schwangerer oder die von

Patienten mit *BCR/ABL1*-Mutationen und damit einhergehender TKI-Resistenz gesonderte Schemata.

Bei einem unerwarteten Anstieg der *BCR/ABL1*-Transkript-Last sollte neben einer Mutation immer auch mangelnde Adhärenz in Betracht gezogen und diese gemeinsam mit dem Patienten überprüft werden, bevor umfangreiche Diagnostik durchgeführt wird.^{3,10}

Galt bisher der Grundsatz einer lebenslangen Therapie mit TKI, um eine „*major molecular response*“ (MMR) zu erreichen, lassen neuere Studien vermuten, dass bestimmte Patienten, die in molekulargenetischer Remission sind und ein niedriges Risikoprofil haben, auch ohne Behandlung in anhaltender Remission bleiben können.^{3,5,11} Hierfür ist der Begriff der „*deep molecular response*“ interessant, der eine Reduktion der *BCR/ABL1*-Transkripte von ≥ 4 Log-Stufen bezeichnet.¹² In diversen TKI-Auslassstudien konnte für viele Patienten mit diesem tiefen molekularen Ansprechen gezeigt werden, dass Rezidive ausblieben und sie eine behandlungsfreie Remission („*treatment-free remission*“) erreichten.¹² Dies sind erfolgversprechende Ansätze für weitere klinische Forschung mit ausgewählten Patientenkollektiven. Die allgemein gültigen Therapieempfehlungen, unter anderem der DGHO, zielen jedoch weiterhin auf das Erreichen einer MMR ab und entsprechen einer unbegrenzten, kontinuierlichen TKI-Therapie.³

1.2 Tyrosinkinaseinhibitoren

1.2.1 Überblick

Die klassische Chemotherapie wirkt in der Regel zytotoxisch, ist also unselektiv und daher oft mit schweren UAW gerade in schnell proliferierendem Gewebe verbunden. „*Targeted therapy*“, also eine zielgerichtete Therapie, ist daher ein Prinzip, das in der modernen Tumorthherapie immer mehr an Bedeutung gewinnt.^{13,14} Diese neuen Substanzgruppen greifen gezielt an bestimmten Zellstrukturen an. Dazu zählen beispielsweise monoklonale Antikörper oder TKI (vgl. *American Cancer Society*).^{13,15}

Kinasen, deren Aufgabe in der Phosphorylierung bestimmter Moleküle liegt, können die Signaltransduktion beeinflussen und haben somit eine Wirkung auf Zellvermehrung beziehungsweise -tod. Weinstein zeigte mit seinem „Konzept der Onkogenabhängigkeit von Tumoren“, dass die fehlerhafte Funktion eines einzelnen Genprodukts, beispielsweise einer Kinase wie der *BCR/ABL1*-Tyrosinkinase, zur Malignomentstehung ausreichen kann.^{16,17} Die Erkenntnis, welche Relevanz Tyrosinkinasen für die Tumorentstehung haben, führte zur Entwicklung diverser Hemmstoffe. Nach ersten Erfolgen mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Bindung am HER2/neu-Rezeptor) bei der Therapie des Mammakarzinoms kam es bald zur Einführung von Imatinib in die CML-Therapie.¹⁶ Mittlerweile existieren die verschiedensten TKI zur Behandlung diverser Tumorentitäten; beispielsweise Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib, die beim Lungenkarzinom angewendet werden. Imatinib war allerdings der erste zielgerichtete TKI und wurde so zum Paradebeispiel der modernen, zielgerichteten Tumorthherapie.

1.2.2 Imatinib

Der TKI Imatinib bindet in der Nähe der ATP-Bindungsstelle der *BCR/ABL1*-Tyrosinkinase und verhindert durch diese Konformationsänderung die Übertragung von Phosphatgruppen und damit die Zellproliferation des entarteten hämatopoetischen Zellklons.¹⁸

Imatinib, das unter dem Handelsnamen Gilvec® seit 2002 zur Behandlung der CML zugelassen ist,⁵ wird meist in einer Standarddosis von 400 mg einmal täglich verabreicht. Mit 98 % besitzt Imatinib eine hohe Bioverfügbarkeit, seine Halbwertszeit beträgt ca. 18 Stunden.¹⁸ Da es über das Cytochrom P450-System, vor allem über CYP3A4, verstoffwechselt wird, kann es zu einer Reihe von Interaktionen kommen, die individuell zu berücksichtigen sind.

In seinem Imatinib-Review gibt Tomasz einen Überblick über wichtige Studien, die sich mit der Wirksamkeit von Imatinib befassen haben. Die Ergebnisse der „*German Study Group IV*“ zeigen beispielsweise für 400 mg/d Imatinib in der chronischen Phase nach drei Jahren eine 85-prozentige Rate an „*complete cytogenetic response*“ (CCyR), 79 % mit MMR und ein Gesamtüberleben („*overall survival*“) von 93–99 %.^{11,19} Auch die 2013 von Faber *et al.* veröffentlichte CAMELIA-Studie („*Chronic MyEloid Leukaemia*“) belegt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90 %.¹⁸ Für weitere Details zur Therapie mit Imatinib vgl. **Kapitel 1.1.4.2** beziehungsweise die CML-Leitlinie der DGHO.

Auch wenn Imatinib gut verträglich ist – vor allem im Vergleich zu herkömmlichen Tumortherapeutika – kann es dennoch zu UAW kommen. Zu diesen zählen Ödeme (periorbital und peripher), Übelkeit, Muskelkrämpfe und Diarrhö.⁶ Desweiteren kann es durch eine eventuelle Knochenmarkdepression zu Veränderungen im Blutbild wie Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie kommen.¹⁶

Für ein Versagen der Behandlung mit Imatinib gibt es verschiedene Gründe. Durch Punktmutationen der ABL-Kinase kann es im Verlauf der Therapie zu einer sekundären Resistenz kommen, so dass bestimmte TKI nicht mehr an ihre Zielstruktur binden können.⁵ Je nach Resistenzlage empfiehlt sich ein

Wechsel auf andere TKI, beispielsweise Dasatinib oder Nilotinib. Gerade diese zweite TKI-Generation trägt durch gezieltere Bindung zu einer verringerten Resistenzentstehung bei.¹⁶ Ein weiterer wichtiger Faktor, der bei einem suboptimalen Therapieansprechen zu berücksichtigen ist, liegt in der Compliance beziehungsweise Adhärenz der Patienten; hierzu lieferte u.a. die ADAGIO-Studie („*Adherence Assessment with Gilvec: Indicators and Outcomes*“) maßgebende Daten.²⁰

1.3 Adhärenz

1.3.1 Definition

Bevor sich diese Arbeit weiter mit Adhärenz und ihrer Rolle in der Behandlung von CML-Patienten beschäftigt, soll der Begriff „Adhärenz“ näher beleuchtet werden.

“[Adherence is] the extent to which a person’s behavior – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider.”²¹

Diese Definition stammt aus dem *“adherence to long-term therapies”*-Bericht der WHO (2003) und bezieht sich u. a. auf Haynes (1979) und Rand (1993).^{22,23} Die Autoren wollen verdeutlichen, dass es nicht nur um die Medikamenteneinnahme geht, sondern dass sich Adhärenz auch auf die Änderung bestimmter Verhaltensweisen oder Präventionsmaßnahmen bezieht. Ein zweiter wichtiger Aspekt ist das Miteinander von Arzt und Patient. Therapieziele sollten gemeinsam besprochen und festgelegt werden, denn wenn der Patient an der Entscheidungsfindung beteiligt ist, fühlt er sich eher dazu angehalten seinem Therapieregime treu zu bleiben.

In vielen Publikationen wird gerade diese Einbeziehung des Patienten als Hauptunterschied zwischen den Begriffen „Adhärenz“ und „Compliance“, die ansonsten synonym verwendet werden, gesehen. Nachdem diesem Thema einer gleichwertigen Partnerschaft von Arzt und Patient eine enorme Bedeutung

zukommt und „Compliance“ eine passive Konnotation zu haben scheint, soll für diese Arbeit der Begriff der „Adhärenz“ verwendet werden (vgl. Osterberg *et al.* beziehungsweise Sabate *et al.*).^{21,24}

1.3.2 Stellenwert der Adhärenz

Die Bedeutung der Adhärenz für die verschiedensten medizinischen Bereiche lässt sich an der Einberufung einer eigenen Expertengruppe durch die WHO erkennen. Diese hat sich wiederholt mit Adhärenz bei Langzeittherapien befasst und daraufhin einen Bericht mit dem Untertitel „*evidence for action*“ herausgegeben.²¹ Egal ob es sich um immunsuppressive, Hypertonie- oder Tumorthherapie handelt – dass Patienten sich an verordnete Therapien halten, darf nicht vorausgesetzt werden. De Geest *et al.* zitieren in ihrer Übersichtsarbeit (1996) die Faustregel, dass ein Drittel der Patienten seine Medikamente korrekt einnimmt, ein Drittel nicht und ein Drittel „teilweise“ adhären ist.²⁵ Besonders bei chronischen Erkrankungen weichen die Patienten oft von den eigentlichen Therapieempfehlungen ab. Dies trifft – anders als zu erwarten wäre – auch auf Krankheiten zu, bei denen eine Nichteinhaltung des Behandlungsplans zu schwerwiegenden Folgen, sogar zum Tod, führen kann. Die Anzahl an chronischen Erkrankungen steigt weltweit, somit nimmt auch die Bedeutung einer Therapie-Adhärenz beziehungsweise die der mit Nonadhärenz verbundenen Probleme stetig zu.²¹

1.3.3 Messmethoden

Umfasst Adhärenz im Allgemeinen eine Vielzahl an Behandlungsmethoden, so ist im Spezielleren doch meist von der Medikamenteneinnahme die Rede. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache sollte – gerade auch für den Zweck dieser Arbeit – oben genannte Definition ergänzt werden:

„Rates of adherence (...) are usually reported as the percentage of the prescribed doses of the medication actually taken by the patient over a specified period.“²⁴

Osterberg *et al.* fügen außerdem noch die Aspekte „Dosiseinnahme pro Tag“ und „Tabletteneinnahme innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls“ hinzu.²⁴ Bei der Messung der Adhärenz stellen sich zwei Hauptprobleme: Zum Einen gibt es zwar eine Vielzahl unterschiedlicher Messmethoden, jedoch keinen Goldstandard, welches Verfahren angewandt werden sollte.^{21,24,26} Zum Anderen existiert, selbst wenn sich auf eine Messmethode geeinigt wurde, keine allgemeingültige Festlegung, ab wann ein Patient adhärent beziehungsweise nonadhärent ist. Dies hängt u. a. damit zusammen, dass für viele Medikamente nicht bekannt ist, inwiefern mangelndes Einnahmeverhalten toleriert werden kann, ohne dass Therapieziele dadurch nicht erreicht werden können.²⁶

Ergänzend stellt sich die Frage, ob Adhärenz als dichotome Variable („vorhanden“/„nicht vorhanden“) oder als kontinuierlicher Parameter mit einer Bandbreite von 0 % („in keinsten Weise adhärent“) bis über 100 % („in jeder Hinsicht adhärent“) gesehen werden sollte. In einem Großteil der Studien wird adhärentes Verhalten einem Prozentsatz ≥ 80 gleichgesetzt.^{24,27} Es lässt sich erahnen, wie schwierig es ist, vergleichbare Daten bezüglich der Adhärenz zur Medikamenteneinnahme aufzustellen. Im Folgenden sollen die gängigsten Messmethoden sowie ihre Vor- und Nachteile vorgestellt werden. Eine Übersicht hierzu gibt **Tabelle 1** (vgl. Osterberg *et al.*, De Geest *et al.*).^{24,25}

Tabelle 1: Vor- und Nachteile verschiedener Adhärenz-Messmethoden

Messmethoden	Vorteile	Nachteile
Direkte Messmethoden		
Beobachtung	genau	aufwändig
Medikamentenspiegel	objektiv	individueller Metabolismus; mögliche Resistenzen; teuer
Indirekte Messmethoden		
Selbstbeurteilung/Fragebögen	einfach durchführbar; häufig angewendet; günstig	Patienten neigen zur „Selbstüberschätzung“
Tagebücher	Erinnerungshilfe	manipulierbar
klinisches Ansprechen	einfach	kein direkter Hinweis auf Adhärenz
Tablettenzählen	objektiv, quantifizierbar	manipulierbar
MEMS	Überblick über Einnahmeschema	teuer

Abkürzungen: MEMS = „*microelectronic monitoring systems*“

Generell zu berücksichtigen ist der „Hawthorne-Effekt“. Er bedingt, dass Patienten sich anders verhalten wenn sie wissen, dass sie unter Beobachtung stehen.^{26,27} Auch wenn sich dies meist zugunsten der Adhärenz und somit zum Vorteil des Patienten auswirkt, so darf der Grund für diese Verhaltensänderung nicht außer Acht gelassen werden.

Bei den Messmethoden werden direkte und indirekte Verfahren unterschieden. Wenn Patienten ihre Medikamente unter Aufsicht einnehmen, ist dies eine gute Möglichkeit um exakte Aussagen bezüglich Dosierung, Einnahmezeitpunkt etc. treffen zu können.²⁴ Auch die Bestimmung von Medikamentenspiegeln beziehungsweise Markern in Blut oder Urin ist eine aussagekräftige und vor allem objektive Methode, die allerdings von adhärenz-unabhängigen Faktoren wie etwa einem individuellen Arzneimittelmetabolismus oder bestimmten Resistenzen beeinflusst werden kann. Außerdem liefern Spiegelbestimmungen

keine Informationen über das Einnahmeverhalten an sich, sondern sind eher punktuell (vgl. „*white coat compliance*“: Patient nimmt Medikamente kurz vor Arztbesuch).²⁵ Die Stärke der direkten Verfahren liegt in ihrer Objektivität, allerdings sind beide Methoden entweder zu teuer oder zu aufwändig um sie regelmäßig anzuwenden.²⁵ Desweiteren sind sowohl Patientenbeobachtung als auch Spiegelbestimmung zu Studienzwecken zwar sehr gut geeignet, für Hinweise zur Adhärenz im Alltag sind sie allerdings unbrauchbar.²⁵

Die am häufigsten verwendete Messmethode für Adhärenz sind Fragebögen beziehungsweise Interviews. Diese sind in der Regel standardisiert und leicht umsetzbar. Wie gut die gewonnenen Informationen sind, kann allerdings stark variieren, je nachdem in welcher Form die Befragung durchgeführt wurde (persönliches Interview, Anruf, Fragebogen) und welche Fragen gestellt wurden.²⁵ Den Patienten sollte vorurteilsfrei und offen begegnet werden, damit sie ihre Antworten nicht nach Erwartungen beziehungsweise „sozialer Erwünschtheit“ ausrichten, sondern ehrlich sind und eventuelles fehlerhaftes Verhalten angeben. Interessanterweise neigen nicht nur Patienten dazu, ihre Therapietreue zu überschätzen, sondern gegebenenfalls auch befragte Therapeuten.²⁴

Auf ähnliche Weise bergen Tagebücher die Gefahr, dass Verhaltensweisen von den Patienten beschönigt werden und Angaben im Nachhinein schlecht kontrolliert werden können.²⁴ Ihr Vorteil liegt darin, dass sie den Patienten gleichzeitig als Erinnerungshilfe dienen und somit indirekt adhärentes Verhalten gefördert wird.²⁸ Die Verwendung des klinischen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie als Parameter für Adhärenz stellt eine simple Methode dar, ein direkter Zusammenhang lässt sich jedoch nicht sicher ableiten, da zusätzliche Faktoren das Therapieansprechen beeinflussen können. Das Zählen übriger Tabletten beim Arztbesuch ist ebenfalls kein gutes Verfahren.²⁴ Es wird oftmals angewandt, da die Ergebnisse objektiv und quantifizierbar sind, doch liefert die Anzahl der verbliebenen Tabletten keinen Beweis ob und erst recht nicht wie die fehlenden Tabletten eingenommen wurden.^{24,25}

Eine anerkannte Messmethode sind so genannte „*microelectronic monitoring systems*“ (MEMS). Jedes Mal wenn die Tablettendose geöffnet wird, wird dies mittels eines „intelligenten Deckels“ registriert und elektronisch erfasst.²⁷ So lassen sich objektive Daten zu Einnahmezeitpunkt und -intervall erheben.²⁵ Doch auch MEMS können eine tatsächliche Medikamenteneinnahme nicht garantieren.²⁴ Außerdem sind sie mit hohen Kosten verbunden, was ihren Einsatz nur in ausgewählten Studien möglich macht.^{24,26}

Abschließend bleibt festzuhalten, dass jede Messmethode ihre Vorzüge, aber auch ihre Grenzen hat und keine alleine die bestmögliche ist. Deshalb empfiehlt u. a. die WHO „eine multimodale Herangehensweise, die plausible Selbstbeurteilung mit angemessenen objektiven Methoden kombiniert, (als) derzeitigen *‘state-of-the-art’* zur Beurteilung adhärenenten Verhaltens.“²¹

1.3.4 Einflussfaktoren auf die Adhärenz

Inwiefern sich ein Patient an Vereinbarungen bezüglich seiner Behandlung hält, also adhärenz ist, hängt von einem komplexen Wechselspiel verschiedener Faktoren ab. Ein mögliches Modell für die Adhärenz bei Medikamenteneinnahme ist in **Abbildung 3** dargestellt.

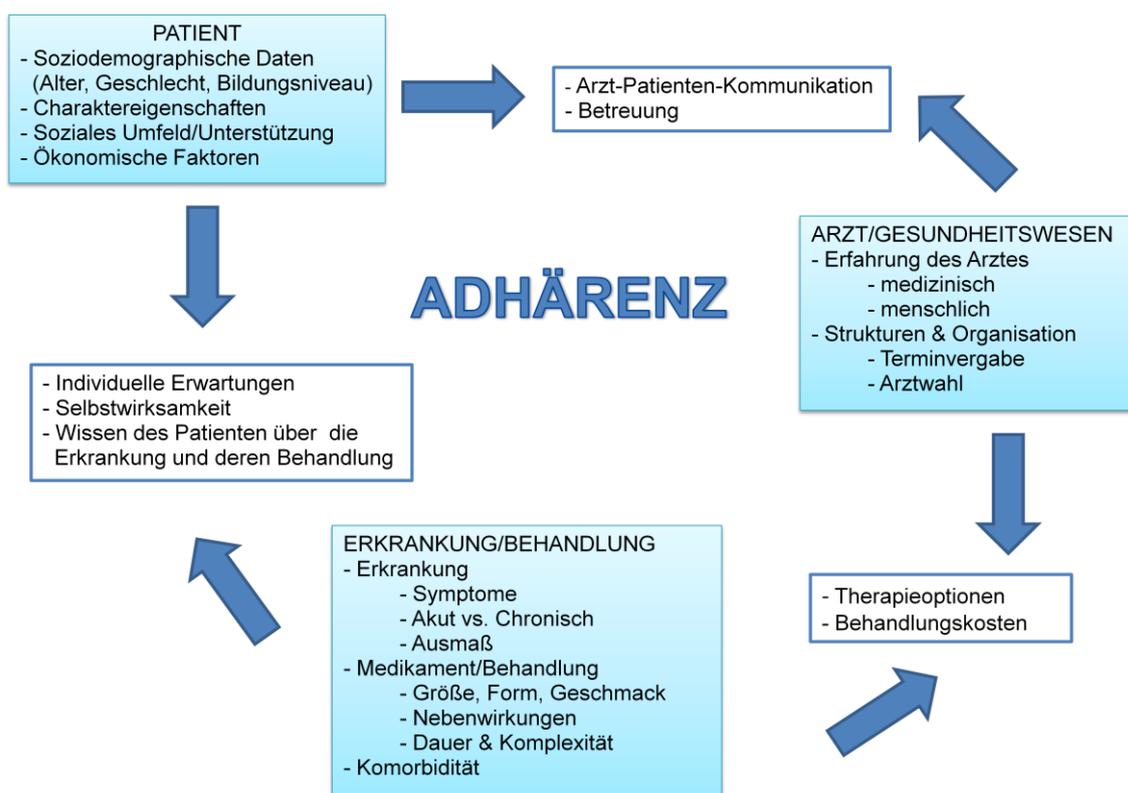


Abbildung 3: Adhärenz-Modell zur Medikamenteneinnahme (nach Gater *et al.*, Osterberg *et al.* und Sabaté *et al.*)^{21,24,29}

Als Hauptsäulen könnte man den Patienten, die jeweilige Erkrankung inklusive ihrer Behandlung und den Arzt/das Gesundheitssystem sehen. Diese drei stehen wiederum auch untereinander in Beziehung.^{21,24}

Der Patient wird grundlegend durch seine soziodemographischen Daten, beispielsweise Alter, Geschlecht oder Bildungsniveau, beschrieben. Es ist unklar, wie genau diese adhärenz Verhalten beeinflussen, da bisherige Studien kontroverse Ergebnisse erbracht haben.^{27,29} Ähnlich ist es mit Charaktereigenschaften des Patienten; sie spielen sicherlich eine Rolle, ihr

genauer Einfluss ist in der Literatur bisher aber noch nicht beschrieben. Manche Faktoren wie die ökonomische Situation des Patienten mögen in Deutschland nicht ausschlaggebend sein, sind weltweit gesehen aber wichtig.²¹ Eine nachweislich positive Wirkung auf die Adhärenz haben funktionierende gesellschaftliche Strukturen beziehungsweise das Eingebunden-Sein in soziale Netzwerke.³⁰

Neben der Unterstützung von Familien und Freunden ist auch die Betreuung durch den Arzt entscheidend. Ein Arzt, der sich um seine Patienten kümmert, sowie eine gute Kommunikation zwischen Arzt und Patient sind feste Grundlage jeder Behandlung und fördern die Bereitschaft des Patienten vereinbarte Therapiebestandteile umzusetzen.^{24,26,29}

Der Arzt steht hier also in einem direkten Zusammenhang mit dem Patienten und dessen Handeln. Neben seinen Interaktionen spielt auch die individuelle Erfahrung des Arztes eine Rolle, egal ob es dabei darum geht, das passende Therapieregime zu finden oder den psychischen Zustand des Patienten richtig einzuschätzen.²⁶ Daran schließt das Gesundheitssystem und dessen Organisation an. Nach welchen Prinzipien die Terminvergabe abläuft oder ob Patienten die Möglichkeit haben, von einem Arzt ihrer Wahl behandelt zu werden, sind wichtige Faktoren.^{21,24} Neben den Rahmenbedingungen geht es hier auch um konkrete Fragestellungen in Bezug auf die jeweilige Erkrankung, etwa welche Therapieoptionen angeboten werden oder von wem die Behandlungskosten übernommen werden.

Dies ist die Schnittstelle zur dritten Säule, der Erkrankung und ihrer Behandlung. Entscheidet sich der Patient zu einer konsequenten Medikamenteneinnahme, so hat er vorher meist Nutzen und Risiko abgewogen. Hierfür sind einerseits Symptome, Verlauf und Schwere sowie weitere Charakteristika der Krankheit und andererseits die Eigenschaften des Medikaments selbst von Bedeutung.^{24,26,29} Die Applikationsform (oral, subkutan, intravenös, ...) oder die Größe und der Geschmack bei Tabletten sind Beispiele mit Einfluss auf die Treue zu einer bestimmten Therapie.²⁹ Ebenso verhält es sich mit UAW, die meist sofort auftreten und sich auf Lebensqualität und

Adhärenz auswirken können.²⁶ Auch die Dauer und Komplexität einer Behandlung oder die individuelle Komorbidität spielen eine Rolle.²⁹

Eine letzte wichtige Verbindung in diesem Modell besteht zwischen den objektiven Merkmalen der Krankheit beziehungsweise ihrer Therapie und der subjektiven Wahrnehmung des jeweiligen Patienten.²⁶ Persönliche Erwartungen an Therapieansprechen, -ergebnis und Nebenwirkungen sowie der Glaube an eine gewisse Selbstwirksamkeit lenken das Verhalten der Patienten.²⁶ Hierzu gehört auch, dass Patienten, die wenig über ihre Erkrankung wissen oder nicht mit den Therapieprinzipien vertraut sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit für nonadhärentes Verhalten aufweisen.²⁴

1.3.5 Folgen der Nonadhärenz

Die Beschäftigung mit Einflussfaktoren, aber auch mit Verbesserungsstrategien für die Adhärenz ist enorm wichtig, da es bei Nichteinhaltung therapeutischer Vereinbarungen zu schwerwiegenden Folgen kommen kann. Nonadhärentes Verhalten geht nicht nur mit steigenden Kosten im Gesundheitswesen einher,^{25,31,32} sondern führt auch zu einem schlechteren Therapieansprechen und kann Lebensqualität sowie vor allem Lebenserwartung der Patienten erheblich senken.^{21,31} Bezüglich dieses gravierenden Ausmaßes zitiert der WHO-Bericht zur Adhärenz R. Haynes, der vermutet, dass „die Effektivität von Interventionen zur Adhärenz zu erhöhen, (...) für die Gesundheit der Bevölkerung weitaus größere Auswirkungen haben (könnte), als jede Verbesserung bei speziellen medizinischen Behandlungen.“²¹

1.3.6 Adhärenz bei oraler Tumorthherapie

Eine relativ neue Substanzgruppe, bei der die Frage nach Adhärenz eine besondere Rolle spielt, sind orale medikamentöse Tumorthérapeutika. Es wird angenommen, dass mittlerweile fast ein Viertel der medikamentösen Tumorthérapeutika oral verabreicht wird,²⁹ was deren Bedeutung zeigt und erklärt, weshalb dieses Feld immer wieder Gegenstand aktueller Forschung ist. Bekannte Beispiele sind das Zytostatikum Capecitabin oder TKI wie Erlotinib und Imatinib. Damit einhergehend sind die in Studien am häufigsten untersuchten Tumorentitäten das Mammakarzinom oder hämatologische Malignome.^{27,33,34}

Eine orale Applikation der medikamentösen Tumorthérapeutika bietet viele Vorteile für die Patienten, vor allem eine erhöhte Lebensqualität; es müssen zum Beispiel keine intravenösen Zugänge gelegt werden und insgesamt sind weniger Arztbesuche nötig, da die Tabletten zuhause eingenommen werden können. Außerdem ist die orale medikamentöse Tumorthherapie mit geringeren Kosten für das Gesundheitswesen verbunden.³⁵ Es stellen sich allerdings auch neue Probleme, etwa heterogene Resorptionsraten oder nicht ausreichende Daten bezüglich der Bioverfügbarkeit.²⁶

Ein weiterer Punkt ist das Thema der Adhärenz, das von Onkologen oft nicht ausreichend bedacht wird, da es vor dem Zeitalter oraler Therapieformen weitaus weniger relevant war. Man neigt dazu, bei Tumorphatienten von vorbildlich adhärentem Verhalten auszugehen, da für sie mit der Schwere ihrer Erkrankung zu viel auf dem Spiel zu stehen scheint. Tatsächlich ist es aber so, dass die Adhärenz in der Tumorthherapie nicht besser ist als bei Patienten mit anderen Erkrankungen, die ebenfalls einer Langzeittherapie bedürfen.²⁹ Ein Überblick über verschiedene Studien ergab, dass die Adhärenzraten bei Tumorphatienten mit oraler Therapie stark variieren, so zeigten sich Schwankungen von 16 bis 100 %.²⁷

Durch Nonadhärenz kann es aber gerade in der Tumorthherapie zu schweren Folgen, etwa Resistenzentstehungen oder Tumorprogression, kommen.³⁶ Irrtümlicherweise angenommene Adhärenz kann in klinischen Studien dazu

führen, dass falsche Empfehlungen bezüglich Dosierung etc. ausgesprochen werden.²⁷ Ein weiteres, in der Literatur häufig erwähntes Problem ist das der „*overadherence*“ (dt.: „Überadhärenz“): Im Glauben, dass mehr Medikamente als verschrieben einzunehmen auch „mehr“ hilft, riskieren die Patienten eine eventuell sogar schädliche Wirkung.^{27,34,36} Die Toxizitätsschwelle ist bei oralen medikamentösen Tumorthapeutika leicht zu erreichen, weshalb Patienten über die Wichtigkeit einer richtigen Dosierung und über das Erkennen möglicher Anzeichen einer gefährlichen Reaktion aufgeklärt werden müssen.

In ihrem 2013 veröffentlichten Review geben Verbrugghe *et al.* eine Übersicht über bisherige Studien zur Adhärenz bei oralen antitumoralen Medikamenten. Sie stellen fest, dass es nicht nur bezüglich der Definition von Adhärenz und ihren Messmethoden große Unterschiede gibt, sondern dass auch die Patienten selbst sehr verschieden sind (vgl. Merkmale wie Alter, Erkrankung, Komorbidität etc.).³⁷ Manche Einflussfaktoren haben sich in mehreren Studien als relevant erwiesen, etwa die Dauer der Behandlung, auftretende UAW oder das Abweichen von der Alltagsroutine.³⁷ Zu den Adhärenz-verstärkenden Elementen gehörten beispielsweise Selbstwirksamkeit und der Glaube an die Therapie.³⁷

Mit ihren Empfehlungen zu einer „*tailored therapy*“,³⁷ also einer individuell an den jeweiligen Patienten angepassten Therapie, und ihrer Forderung nach Informationen zu unerwünschten, eventuell sogar schädlichen Wirkungen, bekräftigen sie frühere Studienergebnisse.^{28,33,38} Auch Tanz *et al.* heben die Bedeutung von Patientenschulungen, in denen über UAW aufgeklärt und ein „Verständnis für die Notwendigkeit einer Behandlung“ bewirkt werden soll, hervor.³⁶ Studienergebnisse zur oralen Tumorthherapie spiegeln also die allgemeine Adhärenz-Forschung exemplarisch wider, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf der Toxizität dieser Substanzen und der damit verbundenen Notwendigkeit gründlicher Patientenschulungen inklusive frühzeitigem Symptommanagement liegt.^{28,38}

1.4 Aktuelle Studienlage zur Adhärenz bei CML

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über bisherige Studien zur Adhärenz bei CML. Diese Arbeiten werden größtenteils auch in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2012 berücksichtigt. Gater *et al.* halten darin fest, dass die am häufigsten angewandte Messmethode die „*medication possession ratio*“ (MPR) ist:²⁹

$$\text{MPR} = \frac{\text{TKI-Dosis aller Tage gesamt}}{\text{Anzahl Tage Beobachtungszeitraum}}$$

Tabelle 2: Übersicht über Studien zur Adhärenz bei Imatinib

Autor (Jahr)	Patientenzahl	Messmethode Adhärenz (ggf. Ergebnis)	Einfluss auf Adhärenz	Besonderheit/Anmerkungen
Feng <i>et al.</i> (2006) ³⁹	413	MPR (76 %)	Jüngerer Alter (+) Zusätzliche Medikamente (-) Weibliches Geschlecht (-)	Auch GIST-Patienten
Tsang <i>et al.</i> (2006) ⁴⁰	4043	MPR (78 %) Anzahl eingelöster Rezepte	-	Auch GIST-Patienten
Darkow <i>et al.</i> (2007) ³²	267	MPR (78 %) Therapieunterbrechung	Zusätzliche Medikamente (-) Tumorkomplexität (-) Weibliches Geschlecht (-) Hohe IM-Dosis (-)	-
Doti <i>et al.</i> (2007) ⁴¹	21	$\frac{\text{mg IM eingenommen}}{\text{mg IM verschrieben}} \times 100$ (96 %)	-	-

Abkürzungen: MPR = „*medication possession ratio*“, (+) = positiver Einfluss auf Adhärenz, (-) = negativer Einfluss auf Adhärenz, GIST = Gastrointestinaler Stromatumor, IM = Imatinib, ADAGIO = „*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*“, BAASIS = „*Basel Assessment of Adherence Scale with immunosuppressive Medication*“, VAS = visuelle Analog-Skala, MEMS = „*microelectronic monitoring system*“, MMR = „*major molecular response*“, CMR = „*complete molecular response*“, EFS = „*event free survival*“, CCyR = „*complete cytogenetic response*“

Tabelle 2 (fortgesetzt)

Halpern et al. (2009) ⁴²	374	MPR (70 %)	-	-
Kiguchi et al. (2009) ⁴³	52	$\frac{\text{IM erhalten}}{\text{IM verschrieben}} \times 100$	-	Keine Unterschiede bzgl. Alter, Geschlecht etc.
Noens et al. (2009) ²⁰	169	Adaptierte Form des BAASIS VAS	Höheres Alter (-) Männliches Geschlecht (-)	Nur 14,2 % der Patienten waren absolut adhärent
„ADAGIO“-Studie		Termine vereinbart Termine eingehalten Tablettenzählen	Zusätzliche Medikamente (+) Höheres Bildungsniveau (+) Wissen über Erkrankung (+)	
St. Charles et al. (2009) ⁴⁴	430	MPR (80 %)	Jüngeres Alter (-) IM-Dosis ≤ 400mg (-) Lange Zeit zwischen Diagnose und Therapiebeginn (-)	-
Marin et al. (2010) ⁴⁵	87	MEMS (98 %)	Jüngeres Alter (-) Nebenwirkungen (-) IM-Einnahme zusammen mit Mahlzeiten (+)	Adhärenz als unabhängiger Vorhersagewert für MMR bzw. CMR
Wu et al. (2010) ⁴⁶	592	MPR (79 %)	-	-
Eliasson et al. (2011) ⁴⁷	87	MEMS (98 %) Patienteninterviews	Erinnerungshilfen (+) Management möglicher Nebenwirkungen (+)	Qualitative Studie zu absichtlichen & unbeabsichtigten Gründen (Daten vgl. Marin et al.)

Abkürzungen: MPR = „*medication possession ratio*“, (+) = positiver Einfluss auf Adhärenz, (-) = negativer Einfluss auf Adhärenz, GIST = Gastrointestinaler Stromatumor, IM = Imatinib, ADAGIO = „*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*“, BAASIS = „*Basel Assessment of Adherence Scale with immunosuppressive Medication*“, VAS = visuelle Analog-Skala, MEMS = „*microelectronic monitoring system*“, MMR = „*major molecular response*“, CMR = „*complete molecular response*“, EFS = „*event free survival*“, CCyR = „*complete cytogenetic response*“

Tabelle 2 (fortgesetzt)

Ganesan et al. (2011) ⁴⁸	516	Therapieunterbrechung Arztbesuche inklusive Anzahl eingelöster Rezepte	-	Nonadhärenz als prognostischer Faktor für EFS
Ibrahim et al. (2011) ⁴⁹	87	MEMS (98 %)	-	Schlechte Adhärenz führt zu CCyR-Verlust und IM-Versagen (Daten vgl. Marin et al.)
Efficace et al. (2012) ³⁰	413	Adaptierte Form des „Morisky Medication Adherence Scale“	Zufriedenheit mit Informationen (+) Sozialer Rückhalt (+) Zusätzliche Medikamente (+)	-
Efficace et al. (2014) ⁵⁰	175	Adaptierte Form des „Morisky Medication Adherence Scale“ Diverse Fragebögen	-	(Daten vgl. Efficace et al. [2012])

Abkürzungen: MPR = „*medication possession ratio*“, (+) = positiver Einfluss auf Adhärenz, (-) = negativer Einfluss auf Adhärenz, GIST = Gastrointestinaler Stromatumor, IM = Imatinib, ADAGIO = „*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*“, BAASIS = „*Basel Assessment of Adherence Scale with immunosuppressive Medication*“, VAS = visuelle Analog-Skala, MEMS = „*microelectronic monitoring system*“, MMR = „*major molecular response*“, CMR = „*complete molecular response*“, EFS = „*event free survival*“, CCyR = „*complete cytogenetic response*“

Einen besonderen Stellenwert hat die viel zitierte ADAGIO-Studie („*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*“).²⁰ Sie beschäftigt sich erstmals prospektiv mit der Adhärenz bei CML, ihren Einflussfaktoren und ihrer Bedeutung für ein Ansprechen der Therapie. Mit lediglich 14,2 % der Untersuchten, die perfekt adhärenz waren, also 100 % des verschriebenen Imatinibs eingenommen hatten, und circa einem Drittel nonadhärenter Patienten (Messmethoden vgl. **Tabelle 2**), veranschaulichen Noens et al., dass dieses Problem weiter verbreitet ist als bis dahin gedacht.²⁰ Sie zeigen nicht nur unterschiedliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz der Patienten, etwa deren Wissen über Krankheit und Behandlung, sondern heben auch das aktive Mitwirken des Arztes hervor.²⁰ So spielen die klinische Erfahrung des Arztes

und die Dauer der Arzttermine bei ihm ebenso eine Rolle, wie sein Umgang mit den Patienten.²⁰ Weiterhin konnten Noens *et al.* nachweisen, dass nonadhärentes Verhalten das Behandlungsergebnis einer Imatinib-Therapie verschlechtert.²⁰ Patienten mit suboptimalem Therapieansprechen hatten einen signifikant höheren Prozentsatz der verschriebenen Imatinibdosis nicht eingenommen als Patienten mit optimalem Therapieansprechen (23,2 % vs. 7,3 %, $p = 0,005$).²⁰

In ihrer Diskussion stellen die Autoren die These auf, dass Adhärenz vielmehr eine stabile Verhaltensweise des jeweiligen Patienten als eine vom individuellen Therapieerfolg abhängige Größe sein könnte.²⁰ Diese Studie zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass sie prospektiv ist und viele verschiedene Messmethoden einsetzt, was beides eher selten ist.²⁹ Zu den Methoden gehören neben Fragebögen (u. a. eine adaptierte Form des „*Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication*“ [BAASIS]) eine visuelle Analog-Skala (VAS), Tablettenzählen sowie eine Befragung der beteiligten Ärzte. Außerdem wurden somatische Parameter, beispielsweise hämatologisches, zytogenetisches und molekulargenetisches Ansprechen, bestimmt.

Auch die 2010 von Marin *et al.* veröffentlichte Studie soll näher betrachtet werden. Die Daten dieser Untersuchung wurden für Folgestudien verwendet (Eliasson *et al.* [2011], Ibrahim *et al.* [2011]), die im Anschluss ebenfalls besprochen werden. Anhand von 87 Patienten, die seit mindestens zwei Jahren mit 400 mg Imatinib behandelt wurden und in CCyR waren, wiesen Marin *et al.* nach, dass Adhärenz zur Therapie mit Imatinib der einzige unabhängige Faktor für das Erreichen einer kompletten molekularen Remission (CMR) war.⁴⁵ Auch für eine MMR gab es nur einen weiteren unabhängigen Parameter, nämlich die Expression des „*molecular human organic cation transporter-1*“ (hOCT1).⁴⁵ Die mediane Adhärenzrate in dieser Studie betrug 98 %, allerdings mit einer Spanne von 22,6 % bis 103,8 %. Adhärenz ≥ 90 % korrelierte stark mit der 6-Jahres-Wahrscheinlichkeit eine MMR beziehungsweise CMR zu erreichen. Die Autoren folgern daraus, dass nonadhärentes Verhalten ein wichtiger Grund für

eine ausbleibende molekulare Remission sein kann. Ursächlich für dieses Verhalten vermuten sie interindividuelle psychologische Unterschiede und abweichende Wahrnehmungen der einzelnen Patienten bezüglich ihrer Therapie.⁴⁵

Die an Marin *et al.* anknüpfende Arbeit von Eliasson *et al.* hat als einzige qualitative Studie zum Thema Adhärenz eine herausragende Stellung. Mit 21 Patienten der Studie von Marin *et al.*, von denen 17 als nonadhärent klassifiziert wurden, wurden Interviews geführt. Daraus ließen sich absichtliche und unabsichtliche Gründe für Nonadhärenz ableiten.⁴⁷ So wurde Imatinib beispielsweise bewusst nicht eingenommen um UAW zu minimieren oder weil es mit einer bestimmten Situation (Ausgehen, Reisen, etc.) nicht vereinbar war.⁴⁷ Der häufigste unbeabsichtigte Grund hingegen war, dass die Einnahme vergessen wurde.⁴⁷ Interessanterweise wurden die Folgen nonadhärenten Verhaltens von den Patienten meist als positiv wahrgenommen, so etwa im Fall einer vorher asymptomatischen CML, welche nun durch die Imatinib-Einnahme mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden ist.⁴⁷ Außerdem vermuteten viele Patienten, dass das gelegentliche Vergessen der Medikamenteneinnahme nichts am Therapieansprechen ändern würde, beziehungsweise vertrauten darauf, dass ihr Arzt sie rechtzeitig vor negativen Konsequenzen warnen würde.⁴⁷ Unter anderem durch die Rückmeldung der Ärzte scheinen manche Patienten mit der Zeit zur bewussten Nonadhärenz verleitet zu werden, während unbeabsichtigte Gründe, vor allem das Vergessen, im Verlauf weniger werden.⁴⁷

Die sowohl bei Marin *et al.* als auch bei Eliasson *et al.* verwendeten Daten werden von Ibrahim *et al.* nochmals speziell unter dem Aspekt eines möglichen Imatinibversagens beziehungsweise eines Remissionsverlustes beleuchtet.⁴⁹ Mit den Ergebnissen, dass die Patienten mit Adhärenzraten $\leq 85\%$ nach zwei Jahren sowohl häufiger ihre CCyR verloren hatten als auch wahrscheinlicher nicht mehr mit Imatinib behandelt werden konnten, werden die fatalen Konsequenzen mangelnder Adhärenz in dieser Arbeit noch einmal eindrucksvoll dargestellt.⁴⁹ Da ein Versagen der Imatinibtherapie über den

Remissionsverlust hinaus durchaus mit einem letalen Verlauf verbunden sein kann, sollte für Ibrahim *et al.* das Augenmerk bei Patienten in CCyR besonders auf einwandfreiem adhärentem Verhalten liegen.⁴⁹

Auch Ganesan *et al.* beschäftigen sich mit möglichen Folgen der Nonadhärenz.⁴⁸ In ihrer Studie weisen sie Nonadhärenz als einzigen signifikanten prognostischen Faktor bezüglich ereignisfreiem Überleben („*event free survival*“ [EFS]) und CCyR nach: Bei 76,7 % der Patienten ohne Therapieunterbrechungen konnte nach fünf Jahren ein EFS berichtet werden, während es in der nonadhärenten Gruppe nur 59,8 % waren.⁴⁸ Retrospektiv wurde bei 516 Patienten über sechs Jahre hinweg unter anderem deren Adhärenz bestimmt.⁴⁸ Diese wurde über eingehaltene Arzttermine und das Ausbleiben von Therapieunterbrechungen von mehr als einer Woche Dauer definiert.⁴⁸ Bei den 29 % nonadhärenten Patienten konnte allerdings weder eine Korrelation zu sozioökonomischen Daten oder der CML-Risikogruppe hergestellt werden, noch wurden die Gründe für dieses Verhalten näher betrachtet.⁴⁸

Eine ebenfalls zu erwähnende Arbeit zu diesem Thema ist die von Efficace *et al.* (2012), deren Schwerpunkt auf den Einflussfaktoren adhärentem Verhaltens liegt.³⁰ Neben dem „*Morisky Medication Adherence Scale*“ zum Medikamenteneinnahmeverhalten, verwenden die Autoren unter anderem Fragebögen zu Lebensqualität, Belastungen und wahrgenommener sozialer Unterstützung.³⁰ 53 % der Patienten zeigten optimal adhärentes Verhalten.³⁰ Dies wurde durch die Zufriedenheit der Patienten mit den ihnen gegebenen Informationen beeinflusst.³⁰ Wichtig waren vor allem Auskünfte über die Krankheit und ihre Behandlung, über UAW und Auswirkungen auf die Lebensqualität.³⁰ Ebenfalls von Bedeutung war die „Belastung“ der Patienten durch eventuelle Komedikationen (vgl. hierzu auch Noens *et al.*).^{20,30} Es wäre beispielsweise möglich, dass Patienten, die mehrere Medikamente einnehmen, dies seltener vergessen oder dass häufigere Arztkontakte das Einhalten von Therapieabsprachen fördern.³⁰ Ein dritter sehr wichtiger Aspekt in Bezug auf

Einflussfaktoren war der soziale Rückhalt. Hier standen vor allem familiäre Bindungen und emotionale Unterstützung im Vordergrund.³⁰

Der Einfluss eines bestimmten Medikamenteneinnahmeverhaltens auf die individuelle Lebensqualität wird auch in der Arbeit von Efficace *et al.* von 2014 berücksichtigt.⁵⁰ Hauptsächlich ging es hier jedoch um die Ursachen für Nonadhärenz, wobei – ähnlich wie bei Eliasson *et al.* – beabsichtigte und unbeabsichtigte Gründe unterschieden wurden. Die Mehrheit (73 %) nannte unbeabsichtigte Gründe; interessanterweise waren in dieser Gruppe signifikant mehr Männer und jüngere Patienten.⁵⁰ Bei beabsichtigter Nonadhärenz spielten neben dem Alter vor allem UAW wie Nausea oder Muskelkrämpfe eine Rolle.⁵⁰ An dieser Stelle griffen die Autoren eine bereits von Ruddy *et al.* gestellte Frage auf, nämlich ob die Nebenwirkungen einer TKI-Therapie adhärentes Verhalten fördern, da die Patienten eine Wirkung spüren, oder ob sie das Gegenteil bewirken, weil die Patienten unangenehme Folgen vermeiden wollen und deshalb die Einnahme unterbrechen.^{27,50} Einiges spricht für letztere Annahme, unter anderem, dass sowohl Efficace *et al.* als auch Eliasson *et al.* die Reduktion von Nebenwirkungen als Grund für bewusste Nonadhärenz feststellen konnten.^{47,50}

2 ARBEITSHYPOTHESEN

Bisherige Arbeiten haben sich vor allem auf die Bedeutung von adhärentem Verhalten für Therapieansprechen und Überlebensraten konzentriert,^{20,45,48,49} oder sich mit (zumeist wenig steuerbaren) Einflussfaktoren, etwa Alter, Geschlecht oder zusätzlichen Medikamenten, befasst.^{20,30,32,39,44} Zu den Beweggründen und Gedanken der Patienten liegen relativ wenig Informationen vor. Eine Ausnahme stellen Eliasson *et al.* dar, die mit ihrer qualitativen Studie eine Übersicht über beabsichtigte und unbeabsichtigte Ursachen für Nonadhärenz liefern. Neben dem Umgang mit UAW und dem Problem die Medikamenteneinnahme zu vergessen, wird hier besonders die Kommunikation zwischen Arzt und Patient betont.⁴⁷ Efficace *et al.* beschäftigen sich erstmals mit modifizierbaren Einflussfaktoren, etwa mit der Unterstützung, welche die Patienten bekommen, oder mit ihrer Zufriedenheit mit erhaltenen Informationen bezüglich der Erkrankung.³⁰

Um ein besseres Verständnis für Patienten in dieser besonderen Situation zu erreichen, sollte sich verstärkt mit ihren persönlichen Gegebenheiten, ihren Ansichten und Copingstrategien beziehungsweise Ressourcen befasst werden. Auch aktuelle Übersichtsarbeiten zu diesem Thema kommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen: So wünschen sich Jabbour *et al.* mehr Informationen zu beeinflussbaren Risikofaktoren und Abraham *et al.* drängen auf weitere Studien zum Umgang mit der Erkrankung und ihrer Therapie im Alltag, zu den Auswirkungen und nötigen Anpassungen.^{10,51} Gater *et al.* fordern „eine Anerkennung der Patienten und der Bedeutung ihrer Überzeugungen und Erfahrungen bezüglich einer TKI-Behandlung.“²⁹

Ein ebenfalls wichtiger Punkt sind Nebenwirkungen der Medikamente. Sie sind ein in der Literatur häufig beschriebener Grund für Nonadhärenz,^{10,45,47} wobei die Vermutung nahe liegt, dass Patienten sich bereits vor einem tatsächlichen Auftreten mit der Möglichkeit beschäftigen und dadurch gegebenenfalls in ihrem Verhalten beeinflusst werden. Mindestens genauso bedeutend ist die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung. Herschbach *et al.* stellen fest, dass etwa 50 % aller Tumorpatienten von Progredienzangst betroffen sind; sie zählt somit

zu den Hauptgründen für Disstress bei diesen Patienten.⁵² Dieses gerade in der Onkologie relevante Phänomen wurde bisher bei CML-Patienten nicht berücksichtigt und soll deshalb in dieser Querschnittsuntersuchung behandelt werden.

Es ergeben sich folgende konkrete Untersuchungsansätze:

- Die Adhärenz der Stichprobe wird mittels des „*Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication*“ (BAASIS) erfasst.
- Die Progredienzangst der Patienten als Gesamtkonstrukt sowie Itemanalysen zur Angst vor Folgeerscheinungen ihrer Medikamente und zur Angst vor einer Progression der CML werden anhand des „Progredienzangst-Fragebogens“ (PA-F) von Herschbach näher betrachtet.
- Mit dem „Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung“ (FKV) werden Daten zu Copingstrategien der Patienten erhoben.
- Informationen über den Wissensstand der Patienten bezüglich ihrer CML beziehungsweise ihrer TKI-Therapie werden anhand eines selbstentwickelten Fragebogens erfasst.

Die Hypothesen dieser Arbeit lauten:

- Die Adhärenz der Patienten ist gering und mit bestimmten Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Behandlungsdauer assoziiert.
- Da die CML zwar bösartig, aber gut zu behandeln ist, haben CML-Patienten im Vergleich zu Patienten mit anderen Malignomen weniger Progredienzangst.
- Patienten mit nonadhärentem Verhalten weisen ein höheres Maß an Progredienzangst auf.

- Patienten mit schlechter Adhärenz zeigen ungünstige Copingstrategien in der Krankheitsverarbeitung.
- Patienten mit maladaptiven Copingstrategien leiden unter ausgeprägterer Progredienzangst.
- In ihrer persönlichen Wahrnehmung schätzen die Patienten ihr Wissen zu Erkrankung und Therapie besser ein als sie tatsächlich konkrete Vorstellungen dazu formulieren können.

3 METHODEN

3.1 Studiendesign und Stichprobenbeschreibung

Die Daten dieser monozentrischen Querschnittsuntersuchung wurden in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg erhoben. Den Patienten, die dort in eine ambulante Spezialsprechstunde der Abteilung für Hämatologie und Onkologie eingebunden sind, wurde telefonisch die Teilnahme an der Studie angeboten. Hierbei erfolgte eine Aufklärung über das Studiendesign mit der Information, dass die Teilnahme jederzeit widerrufbar ist. Weitere Informationen über die Studie sowie eine schriftliche Aufklärung wurden den Patienten zusammen mit den Fragebögen übersandt. Die Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg begutachtet und genehmigt.

Einschlusskriterien waren die gesicherte Diagnose einer primären CML in der chronischen Phase, die Behandlung mit TKI und die freiwillige Zustimmung zur Studienteilnahme. Zu den Ausschlusskriterien gehörten ein Alter unter 18 Jahren, nicht ausreichende Deutschkenntnisse zum Verständnis der Fragen oder kognitive Beeinträchtigungen.

Die Daten wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2012 und März 2013 mittels einmaliger Befragung erhoben. Benötigte klinische Daten wurden den Patientenakten entnommen.

3.2 Fragebögen

3.2.1 Soziodemographische Daten

Bei den soziodemographischen Daten wurden Alter, Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Familienstand, höchster Schulabschluss, Berufsausbildung sowie der aktuelle berufliche Status erfasst. Desweiteren wurden die Inanspruchnahme eines Schwerbehindertenausweises, Berentung, Arbeitsunfähigkeit und psychotherapeutische Vorbehandlungen inklusive der Einnahme von Psychopharmaka erfasst (vgl. Anlage 1).

3.2.2 „*Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication*“ (BAASIS)

Für diese Arbeit wurde eine auf TKI angepasste Version des BAASIS verwendet, die das TKI-Einnahmeverhalten der Patienten innerhalb der letzten vier Wochen erfasst. Neben Angaben zu dem Medikament und dessen Einnahmezeitpunkt entspricht der BAASIS einem klinischen Interview mit vier Fragen, wobei bereits eine einzige positive Antwort auf Nonadhärenz hinweist.^{20,53} Alle relevanten Aspekte des Einnahmeverhaltens werden berücksichtigt.

Die vier Fragen sind (gekürzte Fassung, vgl. Anlage 2):

- Haben Sie innerhalb der letzten vier Wochen eine Einzeldosis Ihres Medikaments nicht eingenommen? Falls ja, wie häufig? Gegebenenfalls auch zwei oder mehr Dosen nacheinander nicht eingenommen?
- Ist es während der letzten vier Wochen vorgekommen, dass sich der Zeitpunkt Ihrer Medikamenteneinnahme für mehr als zwei Stunden nach vorne oder hinten verschoben hat? Falls ja, wie häufig?
- Haben Sie innerhalb der letzten vier Wochen die Dosis des von Ihnen eingenommenen Medikaments dauerhaft verändert, ohne Ihren Arzt zu informieren?
- Haben Sie innerhalb des letzten Jahres die Einnahme Ihres Medikaments komplett eingestellt, ohne Ihren Arzt zu informieren?

Den zweiten Teil des BAASIS bildet eine Visuelle Analog-Skala (VAS), auf der die Patienten selbst einschätzen sollen, wie häufig sie ihre Medikation nach der ärztlichen Verordnung eingenommen haben. Dabei handelt es sich um eine Verhältnisskala von 0 bis 100 %.

Der BAASIS wurde in Untersuchungen mit HIV-positiven Patienten validiert.⁵³ Eine adaptierte Form wurde bereits in der ADAGIO-Studie bei CML-Patienten angewandt und dort als „für die Klinik nützliches Instrument zur schnellen Erfassung potentieller Nonadhärenz“ eingestuft.²⁰

3.2.3 „Progredienzangst-Fragebogen“ (PA-F)

Der PA-F von Herschbach (2005) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Progressionsangst bei Tumorpatienten. Man geht davon aus, dass diese spezielle Form der Angst nachvollziehbar und begründet ist, weshalb sie nicht mit psychiatrischen Krankheitsbildern verglichen werden kann.⁵⁴ Aus diesem Grund sind eigene, auf diese besondere Situation ausgerichtete Messinstrumente nötig.

Der Fragebogen in der hier angewandten, gekürzten Form besteht aus zwölf Aussagen beziehungsweise Items bezüglich der Erkrankung und möglicher Zukunftssorgen (vgl. Anlage 3). Auf einer Likert-Skala von „nie“ bis „sehr oft“ sollen die Patienten beurteilen, inwieweit diese Aussagen auf sie persönlich zutreffen. Die Antwortmöglichkeiten werden in Zahlenwerte von 1 – 5 umgewandelt. Höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung durch Progressionsangst. Es werden folgende Aspekte erfasst: Affektive Reaktionen, Partnerschaft/Familie, Autonomieverlust und Beruf.^{54,55} Der Fragebogen zeigt eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs $\alpha = 0,87$) und kam bereits in mehreren Untersuchungen bei Tumorpatienten zum Einsatz.^{52,56}

Zur Unterscheidung zwischen einem niedrigen, mittleren oder hohen Maß an Progredienzangst wurden Schwellenwerte basierend auf dem Mittelwert (MW) ± 1 Standardabweichung (SD) festgelegt (vgl. Mehnert *et al.*).⁵⁶

3.2.4 „Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung“ (FKV)

Um mehr darüber zu erfahren, wie die Patienten ihre Erkrankung verarbeiten, wurde der FKV eingesetzt. Dieser 1986 von Muthny *et al.* entwickelte Fragebogen umfasst eine Vielzahl an Copingstrategien, wobei vor allem emotionale, kognitive und das individuelle Verhalten betreffende Aspekte berücksichtigt werden.⁵⁷ Es wurde die Kurzform zur Selbsteinschätzung („FKV-LIS-SE“) verwendet, welche sich besonders gut zur Verlaufsbeurteilung eignet.⁵⁷ Der Fragebogen ist standardisiert und verfügt über zahlreiche Vergleichsdaten.⁵⁸

Die in dieser Arbeit verwendete Version beinhaltet 35 Items beziehungsweise Kurzbegriffe, deren Zutreffen von den Patienten auf einer Likert-Skala von 1 (gar nicht) bis 5 (sehr stark) eingestuft wird. Außerdem können die Patienten angeben, welche drei der aufgeführten Items ihnen am meisten geholfen haben (vgl. Anlage 4). Die einzelnen Items können fünf verschiedenen Skalen zugeordnet werden, nämlich „Depressive Verarbeitung“, „Aktives problemorientiertes Coping“, „Ablenkung und Selbstaufbau“, „Religiosität und Sinnsuche“ sowie „Bagatellisierung und Wunschdenken“.⁵⁸ Ein hoher itemstandardisierter Summenscore spricht für die Bedeutung des jeweiligen Krankheitsverarbeitungsprinzips. Die Werte für die interne Konsistenz einzelner Subskalen reichen von Cronbachs $\alpha = 0,68$ bis $0,77$. Anhand mehrerer Kohorten mit Tumorpatienten wurden Validitätsstudien durchgeführt.⁵⁸⁻⁶¹

3.2.5 Selbstentwickelter Fragebogen „Fragen zur Einnahme von Tyrosinkinase-Hemmern“

Dieser Fragebogen besteht aus 13 Fragen, die hauptsächlich die krankheitsbezogenen Vorstellungen und Kenntnisse der Patienten betreffen (vgl. Anlage 5). Die Patienten werden zu ihrem Wissen bezüglich der Medikamenteneinnahme (erhaltene Informationen und Bedeutung einer zuverlässigen Einnahme) und Medikamentenwirkung (Wirkmechanismus, Unterschied zur „klassischen“ Chemotherapie und befürchtete Folgeerscheinungen) befragt. Hierzu werden zunächst dichotome Fragen

(Antwortmöglichkeit: „ja“/„nein“) gestellt. Falls diese bejaht werden, werden die Studienteilnehmer um eine genauere Antwort gebeten.

Weitere geschlossene Fragen (Antwortmöglichkeit: „ja“/„nein“) werden nach mit der Medikamenteneinnahme verbundenen Gefühlen gestellt, beispielsweise Sicherheit, Beruhigung, Überforderung oder Wut. Außerdem wird nach der Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung gefragt und danach, wie schwer es den Patienten fällt, sich an die Einnahme zu erinnern.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem „*Statistical Package for Social Sciences*“ (IBM SPSS Statistics 22 für Windows, deutsche Version). Im deskriptiven Teil wurden absolute und relative Häufigkeiten beziehungsweise $MW \pm SD$ angegeben. T-Tests wurden angewandt, um den Unterschied der Mittelwerte kontinuierlicher Variablen zwischen zwei unverbundenen Stichproben auf Signifikanz zu prüfen. Waren die Werte nicht normalverteilt, wurde hier der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der Exakte Fisher-Test wurde zum Test auf Assoziation zweier nominaler Variablen bei zwei unverbundenen Stichproben angewandt. Der Nachweis eines Zusammenhangs zweier metrischer Variablen erfolgte mittels Berechnung der Pearson-Korrelation bei normalverteilten Stichproben beziehungsweise mittels Berechnung der Spearman-Rangkorrelation bei nicht normalverteilten Stichproben. Alle Signifikanztests wurden zweiseitig durchgeführt, p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Deskriptive Ergebnisse

4.1.1 Stichprobengröße

Insgesamt umfasste die Stichprobe 42 Patienten, welche die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten. 37 von ihnen erklärten sich zu einer Teilnahme bereit und schickten die ausgefüllten Fragebögen zurück. Die restlichen fünf Patienten erfüllten zuvor nicht erkannte Ausschlusskriterien wie sprachliche Barrieren, waren wiederholt nicht erreichbar oder sandten die Fragebögen nicht zurück. Nicht alle Teilnehmer beantworteten die Bögen komplett, was zu unterschiedlichen Grundgesamtheiten bei den jeweiligen Fragebögen führte.

4.1.2 Soziodemographische Daten

Tabelle 3 liefert einen Überblick über die soziodemographischen und klinischen Daten der 37 Patienten der Stichprobe. Die Studienteilnehmer waren zwischen 22 und 87 Jahren alt, wobei der MW 59 Jahre betrug. Ein Großteil von ihnen wurde mit Imatinib behandelt (68 %), der Rest mit TKI der zweiten Generation. Die meisten Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in molekularer Remission (78 %).

Tabelle 3: Soziodemographische und klinische Daten der Stichprobe (n = 37)

	Häufigkeit (%)	MW (SD; range)
Alter (in Jahren)		59 (15; 22–87)
Geschlecht		
Männlich	21 (57 %)	
Weiblich	16 (43 %)	
Familienstand		
Verheiratet	30 (81 %)	
Ein-Personen-Haushalt	3 (8 %)	
Sonstige Angaben	4 (11 %)	
Schulbildung		
Haupt-/Volksschule	17 (46 %)	
Mittlere Reife/Hochschulreife	15 (41 %)	
Sonstige Angaben	3 (8 %)	
Keine Angaben	2 (5 %)	
Aktuelle Therapie		
Imatinib	25 (68 %)	
TKI der zweiten Generation	12 (32 %)	
Zeit seit CML-Diagnose (in Monaten)		73 (53; 4–236)
Dauer der TKI-Therapie (in Monaten)		66 (41; 4–139)
Aktueller CML-Status		
Zytogenetische und molekulare Remission	29 (78 %)	
Zytogenetische Remission, fehlende molekulare Remission	1 (3 %)	
Fehlende zytogenetische und molekulare Remission	7 (19 %)	

4.1.3 Adhärenz der Stichprobe

Die Auswertung der Fragen ergab bei 49 % der Befragten optimal adhärenthes Verhalten, während die VAS zur Selbsteinschätzung der Adhärenz einen MW von 99 % zeigte (vgl. **Tabelle 4**). Bei einer Toleranz der 2 h-Abweichung bei der Medikamenteneinnahme im Rahmen der BAASIS-Auswertung ergab sich eine Adhärenzrate von 84 %.

Tabelle 4: BAASIS deskriptiv (n = 37)

BAASIS (bezogen auf die vergangenen 4 Wochen)	Häufigkeit (%)	MW (SD; range)
Medikamenteneinnahme mit Mahlzeit	23 (62 %)	
Einzeldosis nicht eingenommen	5 (14 %)	
Mehrere Dosen nicht eingenommen	0	
Einnahme um ≥ 2 h verschoben	16 (43 %)	
Dosis eigenständig verändert	1 (3 %)	
Medikamenteneinnahme beendet	0	
VAS		99 (2,3; 89–100)

Tabelle 5: Auswertung des BAASIS (n = 37)

BAASIS-Auswertung	Häufigkeit (%)
Adhärente Patienten	18 (49 %)
Nonadhärente Patienten	19 (51 %)

Tabelle 6: Modifizierte Auswertung des BAASIS (n = 37)

BAASIS-Auswertung bei Toleranz der 2 h- Abweichung bei der Medikamenteneinnahme	Häufigkeit (%)
Adhärente Patienten	31 (84 %)
Nonadhärente Patienten	6 (16 %)

4.1.4 Progredienzangst

Die Antworten des PA-F aller 37 Teilnehmer sind in **Tabelle 7** in absteigender Reihenfolge der MW dargestellt.

Tabelle 7: PA-F deskriptiv (n = 37)

PA-F	MW ± SD
Summenscore PA-F	28,70 ± 10,12
Angst vor Nebenwirkungen der Medikamente (Item 10)	3,03 ± 1,24
Sorge um Familie, falls mir etwas passiert (Item 11)	2,76 ± 1,36
Angst vor drastischen medizinischen Eingriffen (Item 9)	2,70 ± 1,29
Nervös vor Arztterminen/Kontrollen (Item 2)	2,54 ± 1,28
Angst vor Schmerzen (Item 3)	2,49 ± 1,26
Angst vor Verlauf (Item 1)	2,46 ± 0,99
Angst ist körperlich spürbar (Item 5)	2,41 ± 1,40
Angst vor Abhängigkeit von fremder Hilfe (Item 7)	2,30 ± 1,22
Angst vor Weitergabe an Kinder (Item 6)	2,27 ± 1,39
Angst vor Leistungsmangel im Beruf (Item 4)	2,00 ± 1,31
Angst vor Verlust von Hobbies (Item 8)	1,97 ± 1,17
Sorge um Fehlzeiten am Arbeitsplatz (Item 12)	1,78 ± 1,11

Die Einzelaussagen mit der höchsten Bedeutung für die hier untersuchte Stichprobe waren „Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper schaden könnten“ (MW 3,03), „Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte“ (MW 2,76) und „Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung“ (MW 2,70). Item 1, „Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst“, findet sich an sechster Stelle (MW 2,46).

Die Werte für die Ausprägung der Progredienzangst nach der Schwellenwert-Methode sind in **Tabelle 8** gezeigt.

Tabelle 8: Auswertung des PA-F (n = 37)

Level der Progredienzangst	Häufigkeit (%)
Niedrig	4 (11 %)
Mittel	27 (73 %)
Hoch	6 (16 %)

4.1.5 Krankheitsverarbeitung

Tabelle 9 gibt die Daten nach der Auswertung der fünf Skalen des FKV wieder.

Tabelle 9: Auswertung des FKV (Skalen) (n = 35)

Skala des FKV	MW \pm SD
Religion und Sinnsuche	2,60 \pm 0,61
Ablenkung und Selbstaufbau	2,43 \pm 0,83
Aktives problemorientiertes Coping	2,41 \pm 0,74
Bagatellisierung und Wunschenken	1,94 \pm 0,87
Depressive Verarbeitung	1,79 \pm 0,71

Die fünf Einzelitems mit den höchsten MW der 35 Teilnehmer, die den FKV beantwortet haben, sind in **Tabelle 10** aufgeführt.

Tabelle 10: Einzelitems des FKV mit höchstem Ranking (n = 35)

Item	MW \pm SD
Genau den ärztlichen Rat befolgen	4,46 \pm 0,66
Vertrauen in die Ärzte setzen	4,40 \pm 0,70
Entschlossen gegen die Krankheit kämpfen	3,14 \pm 1,42
Krankheit als Schicksal annehmen	3,11 \pm 1,26
Anderen Gutes tun wollen	3,00 \pm 1,24

Die Items „Genau den ärztlichen Rat befolgen“ und „Vertrauen in die Ärzte setzen“ hatten nicht nur die höchsten MW, sondern auch die höchsten Einzelwerte bei den Antwortmöglichkeiten (vgl. Minimum = 3 [mittelmäßig], alle anderen Items: Minimum = 1 [gar nicht]).

Auch im persönlichen Ranking der Teilnehmer, welche drei Items ihnen am meisten geholfen haben, kommen die in **Tabelle 10** Genannten, ergänzt um „Informationen über Erkrankung und Behandlung suchen“, gehäuft vor.

4.1.6 Krankheitsbezogene Vorstellungen und Kenntnisse

Der selbstentwickelte Fragebogen zur Einnahme von TKI wurde von 36 der 37 Studienteilnehmer bearbeitet. Auf die Frage „Wurden Sie von Ihrem Onkologen im Krankenhaus über die Einnahme Ihres Medikaments informiert?“, antworteten alle Teilnehmer mit „ja“. Die Folgefrage „Falls ja, was wurde Ihnen erklärt?“ wurde von 27 Teilnehmern beantwortet, die Antworten sind in **Tabelle 11** dargestellt.

Tabelle 11: Inhalt der Informationen des Krankenhaus-Onkologen (n = 36)

Informationen über...	Häufigkeit (%)
Wirkung und Nebenwirkungen	9 (25 %)
Art, Zeitpunkt und Dauer der Einnahme	8 (22 %)
Bedeutung einer regelmäßigen Einnahme	5 (14 %)
Stabilisierung der Blutwerte/der Erkrankung	2 (6 %)
Nicht mehr bekannt	2 (6 %)
Sonstige Antworten	1 (3 %)
Frage nicht beantwortet	9 (25 %)

[Die Prozentzahlen können rundungsbedingt mehr als 100 % ergeben]

Ein Viertel der Teilnehmer, die diesen Fragebogen beantworteten, gab an, über die gewünschte Wirkung und mögliche Nebenwirkungen des Medikaments aufgeklärt worden zu sein. Ein ähnlicher Prozentsatz (22 %) nannte Informationen zu Art, Zeitpunkt und Dauer der Medikamenteneinnahme.

Die Frage „Sind Sie mit den Wirkmechanismen Ihres Medikaments vertraut?“ wurde von 30 Teilnehmern bejaht. 26 von ihnen beantworteten auch die anschließende Frage „Falls ja, wie wirkt nach Ihren Informationen das Medikament?“.

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Antworten. Etwa ein Drittel der Befragten (31 %) antwortete mit Stichworten wie „Hemmung der Leukozytenbildung“ oder „Blutwerte werden normalisiert“. Ein Studienteilnehmer konnte sogar die „Hemmung der Tyrosinkinase“ als genauen Wirkmechanismus nennen. 25 % der Teilnehmer gaben auch bei dieser Frage (Neben-)Wirkungen an.

Tabelle 12: Wissen der Patienten über die Medikamentenwirkung von TKI (n = 36)

Medikamentenwirkung	Häufigkeit (%)
Hemmung der Leukozytenbildung/ Normalisierung der Blutwerte	11 (31 %)
Angaben zu (Neben-)wirkungen	9 (25 %)
Vernichtung gendefekter Zellen/ Beeinflussung des Philadelphia-Chromosoms	2 (6 %)
Hemmung der Tyrosinkinase	1 (3 %)
Sonstige	3 (8 %)
Frage nicht beantwortet	10 (28 %)

[Die Prozentzahlen können rundungsbedingt mehr als 100 % ergeben]

Nachdem 17 der 36 Antworten auf die Frage „Haben Sie Angst vor den Folgeerscheinungen einer Dauereinnahme des Medikaments“ „ja“ lauteten, sind in **Tabelle 13** die Ergebnisse einer anschließenden offenen Frage bezüglich konkreter Befürchtungen aufgeführt.

Tabelle 13: Angst vor Folgeerscheinungen der TKI-Therapie (n = 36)

Mögliche Folgeerscheinungen	Häufigkeit (%)
Erkrankung anderer Organe	10 (28 %)
Körperliche Schwäche/Muskelschmerzen	3 (8 %)
Unverträglichkeit	1 (3 %)
Resistenz	1 (3 %)
Sonstige	1 (3 %)
Frage nicht beantwortet	20 (56 %)

[Die Prozentzahlen können rundungsbedingt mehr als 100 % ergeben]

Auch hier reichen die einzelnen Antworten von übergeordneten Aussagen wie „Erkrankung anderer Organe“ bis hin zu präzisen Angaben, beispielsweise „Nierenschädigung“ oder „Haarausfall, Blutdruckerhöhung, Sehschwäche, Ausschlag“.

Die Antworten auf weitere geschlossene Fragen sind in **Tabelle 14** dargestellt. Sie wurden von allen 36 Teilnehmern, die den Fragebogen ausgefüllt haben, beantwortet.

Tabelle 14: Aussagen zur Medikamenteneinnahme (n = 36)

Aussage	Häufigkeit (%)
In Bezug auf Einnahme sicher	35 (97 %)
Beruhigung durch Medikamenteneinnahme	33 (92 %)
Bedeutung einer zuverlässigen Einnahme bekannt	29 (81 %)
Angst vor Fortschreiten	22 (61 %)
Einnahme als Anstrengung	3 (8 %)
Schwierigkeiten sich an Einnahme zu erinnern	2 (6 %)
Überforderung durch tägliche Beschäftigung mit Medikament	1 (3 %)
Wut durch tägliche Beschäftigung mit Medikament	1 (3 %)

97 % der Befragten fühlen sich in Bezug auf ihre Medikamenteneinnahme sicher und 92 % werden auch dadurch beruhigt. Manche erleben es als Anstrengung (8 %), fühlen sich überfordert (3 %) oder sind wütend (3 %). Über die Hälfte derjenigen, die diesen Fragebogen ausgefüllt haben (61 %), haben allerdings Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung.

4.2 Statistische Berechnungen

4.2.1 Adhärenz und Soziodemographie

Tabelle 15: Adhärenz (laut BAASIS) und soziodemographische Daten I (n = 37)

	Adhärenz		
	Ja (n = 18)	Nein (n = 19)	
Alter	59,94 ± 11,76	58,79 ± 17,30	p = 0,82
Behandlungsdauer	71,56 ± 45,05	61,16 ± 37,62	p = 0,45

Tabelle 16: Adhärenz (laut BAASIS) und soziodemographische Daten II (n = 37)

	Adhärenz		
	Ja (n = 18)	Nein (n = 19)	
Männer	11	10	p = 0,74
Frauen	7	9	

4.2.2 Adhärenz und Progredienzangst

Tabelle 17: Adhärenz (laut BAASIS) und Summenscore des PA-F (n = 37)

	Adhärenz		
	Ja (n = 18)	Nein (n = 19)	
sumPA-F	29,56 ± 11,88	27,89 ± 8,39	p = 0,62

sumPA-F = Summenscore des PA-F

Tabelle 18: Adhärenz (modifiziert) und Item 10 des PA-F (n = 37)

	Adhärenz (modifiziert)		
	Ja (n = 31)	Nein (n = 6)	
Item 10 des PA-F	17,27	27,92	p = 0,023*

Item 10 = „Angst vor Nebenwirkungen der Medikamente“, * = < 0,05

4.2.3 Adhärenz und Krankheitsverarbeitung

Tabelle 19: Adhärenz (laut BAASIS) und FKV-Skalen (n = 35)

	Adhärenz		
	Ja (n = 18)	Nein (n = 17)	
Depressive Verarbeitung	1,71 ± 0,71	1,87 ± 0,72	p = 0,51
Aktives problemorientiertes Coping	2,52 ± 0,80	2,28 ± 0,67	p = 0,35
Ablenkung und Selbstaufbau	2,47 ± 0,90	2,40 ± 0,77	p = 0,82
Religion und Sinnsuche	2,56 ± 0,57	2,65 ± 0,67	p = 0,67
Bagatellisierung und Wunschdenken	1,83 ± 0,81	2,06 ± 0,94	p = 0,45

4.2.4 Krankheitsverarbeitung und Progredienzanxiety

Tabelle 20: Summenscore des PA-F und FKV-Skalen (n = 35)

	Progredienzanxiety	
Depressive Verarbeitung	r = 0,46	p = 0,06
Aktives problemorientiertes Coping	r = 0,088	p = 0,62
Ablenkung und Selbstaufbau	r = 0,21	p = 0,23
Religion und Sinnsuche	r = 0,29	p = 0,10
Bagatellisierung und Wunschdenken	r = 0,48	p = 0,003**

r = Pearson-Korrelationskoeffizient, ** = < 0,01

5 DISKUSSION

5.1 Kontext der aktuellen Forschung

Ziel dieser Arbeit war die Auseinandersetzung mit dem Thema Adhärenz aus einer patientenzentrierten Sicht. Dabei sollte mehr über die individuellen Belastungen, Gedanken und Verarbeitungsstrategien in Erfahrung gebracht werden. Etwa 25 % der medikamentösen Tumortherapeutika werden heute oral appliziert – mit steigender Tendenz.^{29,38} Gerade bei diesen ambulant angewandten Tumortherapien ist die Adhärenz der Patienten zu den mit ihnen besprochenen Therapieschemata zum Teil schwer zu überblicken, aber enorm wichtig.³⁸

Nach zahlreichen Studien in der CML-Forschung zu Adhärenz und Therapieansprechen (vgl. **Kapitel 1.4**) legen neuere Arbeiten den Fokus eher auf Aspekte wie Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.⁶²⁻⁶⁴ Die Einführung der TKI ermöglichte den Wandel der CML von einer tödlichen Erkrankung zu einer, die mit einer normalen Lebenserwartung einhergeht.⁸ Es gibt jedoch Studien, die von einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität durch eine TKI-Therapie berichten, teilweise sogar mehr als durch eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation.⁶⁵⁻⁶⁷ Bei der Interpretation dieser Ergebnisse müssen allerdings die Unterschiede der jeweiligen Gesundheitssysteme, beispielsweise die von den Patienten zu tragenden Therapiekosten, berücksichtigt werden.⁶⁷

Welche Bedeutung diese – im Vergleich zu grundsätzlichen onkologischen Bestrebungen wie Remissionserhalt oder langen Überlebensraten – „neuen“ Therapieziele haben, wird bei Betrachtung des Patientenspektrums dieser Erkrankung deutlich: Zwar sterben weniger als 20 % der Patienten an ihrer CML, jedoch ist auch für weniger als 20 % ein behandlungsfreies Überleben möglich; das heißt, dass über 60 % der CML-Patienten mit einer kontinuierlichen, lebenslangen Therapie konfrontiert sind.⁶³ Adhärentes Verhalten spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Um die Patienten dabei

optimal unterstützen zu können, ist es wichtig, mehr über deren Beweggründe und ihre die Krankheit betreffenden Ansichten zu erfahren.

Im Einklang mit aktuellen Forschungsschwerpunkten zu Adhärenz und CML konzentriert sich diese Arbeit vor allem auf persönliche, eventuell durch Interventionen modifizierbare Faktoren der Patienten. Nach einleitenden Betrachtungen zur Adhärenz dieser Stichprobe und ihren soziodemographischen Voraussetzungen geht es um die mögliche Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung oder Nebenwirkungen und um Strategien der Krankheitsverarbeitung. Diese Themen wurden bisher in der Literatur nicht berücksichtigt, obwohl sie bei Patienten, die durch die Medikamenteneinnahme täglich mit ihrer Erkrankung konfrontiert sind, äußerst relevant sind. Ein deskriptiver Teil beschäftigt sich mit den krankheitsbezogenen Vorstellungen und Kenntnissen der Patienten, da auch hierzu wenig bekannt ist.

5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

5.2.1 Soziodemographie und Adhärenz

Anders als in anderen Studien und den Hypothesen dieser Arbeit vermutet, gibt es in der untersuchten Stichprobe keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Adhärenz und Alter, Geschlecht oder Behandlungsdauer. Dass sich bedingt durch die Verschiedenheit der Patienten (große Spannweiten bei Alter, Behandlungsdauer etc; vgl. **Kapitel 4.1.2**) kein direkter, allgemeingültiger Zusammenhang herstellen lässt, scheint plausibel; vor allem in Anbetracht dessen, wie stark bisherige Studien hierzu variierten.^{20,32,39,44,45}

Die Adhärenz selbst wurde mit einer adaptierten Form des BAASIS bestimmt. Folgt man dem Auswertungsschema, sind 49 % der Studienteilnehmer adhären. Gleichzeitig ergab die Selbsteinschätzung der Patienten mittels VAS ein zu 99 % adhären. Das Verhalten, was zeigt, dass die Wahrnehmung der Patienten nicht mit ihrem tatsächlichen Verhalten übereinstimmt. Im Sinne des „Hawthorne-Effekts“ spielt das Bewusstsein der Patienten, dass ihr angegebenes Verhalten beurteilt wird, sicherlich eine Rolle.

Die Adhärenzrate ist also – wie in den Hypothesen angenommen – niedrig, im direkten Vergleich zur ADAGIO-Studie²⁰, in der ebenfalls die adaptierte Version des BAASIS verwendet wurde, jedoch höher.

Interessanterweise war bei 68 % der nonadhärenten Studienteilnehmer der um mehr als zwei Stunden verschobene Einnahmezeitpunkt ausschlaggebend für ihre Definition als nonadhärent. Dieses Kriterium wurde von der ursprünglichen Form des BAASIS übernommen, der sich allerdings primär auf Immunsuppressiva bezieht, bei denen exakte Einnahmezeitpunkte aus pharmakologischer Sicht besonders wichtig sind. Während dieser Faktor auch bei Nilotinib aufgrund der zu beachtenden 12 h-Intervalle sowie eines erforderlichen Abstands zu den Mahlzeiten entscheidend ist, spielt er bei den meisten anderen TKI wie Imatinib oder Dasatinib aufgrund der einmal täglichen Einnahme eine untergeordnete Rolle. Möglicherweise ist der BAASIS daher nicht das optimale Messinstrument für die Adhärenz der CML-Patienten dieser Studie. Bei Nicht-Berücksichtigung der 2 h-Abweichung sind nur sechs Studienteilnehmer als nonadhärent zu klassifizieren, was einer sehr guten Adhärenzrate von 84 % entspricht.

Auch wenn ein so genauer Einnahmezeitpunkt bei TKI eine untergeordnete Rolle spielt, ist diese Erkenntnis dennoch aufschlussreich. Sie gibt Auskunft über die Integration der Medikamenteneinnahme in den Alltag und zeigt, dass ein Großteil der Studienteilnehmer hierfür keinen festen Rhythmus zu haben scheint. In der Literatur werden vielfach Erinnerungshilfen, sogenannte „*prompts*“, als Verstärker für adhärentes Verhalten beschrieben.^{24,26,28} Die Frage nach einer Medikamenteneinnahme zusammen mit Mahlzeiten, was in der vorliegenden Arbeit bei 62 % der Fall war, kann unter diesem Aspekt betrachtet werden. Insgesamt lässt sich jedoch vermuten, dass viele Patienten der Stichprobe keine Regelmäßigkeit in Bezug auf ihre TKI-Einnahme haben.

5.2.2 Progredienzangst

Im Fragebogen „Fragen zur Einnahme von Tyrosinkinase-Hemmern“ gaben 61 % der Patienten an, Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung zu haben. Der PA-F zeigte sogar bei 73 % der Studienteilnehmer ein mittleres und bei 16 % ein hohes Ausmaß an Progredienzangst.

Gleichzeitig erklärten 92 % der Befragten, dass sie durch die Möglichkeit, ein Medikament gegen ihre Erkrankung einnehmen zu können, beruhigt werden. Dies ist eine interessante Feststellung, verdeutlicht sie doch, dass die Patienten um das Potential ihrer Medikamente wissen und sich darauf verlassen. Die Konsequenzen, die sich daraus ableiten lassen, sind allerdings unklar. Einerseits könnte vermutet werden, dass die Patienten sich deshalb optimal adhären verhalten und somit ihren Beitrag leisten, um die Krankheit aufzuhalten. Andererseits wäre auch vorstellbar, dass die Patienten solch ein Grundvertrauen in ihre Behandlung haben, dass sie davon ausgehen, rechtzeitig von ihrem Arzt gewarnt zu werden, falls sie an ihrem Verhalten etwas ändern müssten (vgl. Eliasson *et al.*).⁴⁷

Der Summenscore der Items des PA-F ergab einen MW von 28,7. Dieser Wert entspricht dem Ergebnis für hämatologische Neoplasien aus anderen Studien (MW 28,8).⁵⁶ Er ist niedriger als bei anderen Tumorentitäten, deren MW von 31,3 bis 37,5 reichen.⁵⁶ Da hierzu wenig vergleichbare Literatur verfügbar ist, lässt sich die klinische Relevanz der Ergebnisse schwer beurteilen.^{56,68} Dass sich der Wert für hämatologische Malignome im Allgemeinen nicht von dem in dieser Arbeit gezielt für die CML erhobenen Wert unterscheidet, ist überraschend. Schließlich handelt es sich bei der CML um eine mittels medikamentöser Therapie gut kontrollierbare Krankheit mit ersten Ansätzen in Richtung Heilung beziehungsweise behandlungsfreier Remission^{3,63}, was nicht für alle hämatologischen Neoplasien zutrifft. Niedrigere Ergebnisse in der Auswertung des PA-F wären durchaus vorstellbar gewesen.

Bei Betrachtung der Einzelitems des PA-F fällt auf, dass für viele Patienten nicht die eigentliche Angst vor dem Verlauf der Erkrankung (Rang 6), sondern die Angst vor Folgeerscheinungen der Medikamente (Rang 1) im Vordergrund

steht. Die Patienten fürchten, dass die TKI ihrem Körper schaden könnten. Hierbei handelt es sich vor allem um theoretische, nur eventuell auftretende Befürchtungen. Anhand der Patientenakten war zu erkennen, dass von den Patienten, die „Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper schaden könnten“ mit „oft“ oder „sehr oft“ beantworteten, nur einer tatsächlich von TKI-Nebenwirkungen betroffen war und niemand sein Medikament absetzen musste.

Eine Korrelation der „Angst vor Nebenwirkungen der Medikamente“ (Item 10 des PA-F) mit der modifizierten Adhärenzrate des BAASIS zeigte mit einem p-Wert von 0,023 sogar einen signifikanten Zusammenhang (vgl. **Tabelle 18**). Auch wenn für die vorliegende Arbeit prinzipiell eine andere Definition von (Non-)Adhärenz festgelegt wurde, spricht dieses Ergebnis dafür, dass Patienten sich auf Grund potentieller Nebenwirkungen nicht an Vereinbarungen bezüglich der Medikamenteneinnahme halten.

Sicher wurde ein guter Umgang mit UAW schon mehrfach in der Literatur erwähnt, wenn es darum geht, Adhärenz zu fördern.^{45,47} Dass idealerweise allerdings schon eine Stufe früher angesetzt und die Sorgen der Patienten bezüglich möglicher, noch gar nicht „realer“ Nebenwirkungen aufgegriffen werden sollten, fehlte bisher. Die vorliegende Arbeit macht dies deutlich und ergänzt damit das Plädoyer von Gater *et al.* für realistische Zukunftsaussichten, die den Patienten auf negative Erfahrungen vorbereiten ohne ihn einzuschüchtern.²⁹

Berechnungen mit der Adhärenz der Stichprobe und dem Summenscore des PA-F ergaben keinen Zusammenhang, weshalb sich die Hypothese, dass nonadhärente Patienten ein höheres Maß an Progredienzangst aufweisen, nicht bestätigen lässt. Da ein möglicher Grund für den fehlenden signifikanten Nachweis die kleine Gesamtgröße der Stichprobe ($n = 37$) sein könnte, wäre es wünschenswert, wenn zukünftige größere Studien diesen Punkt erneut aufgreifen würden. Eventuell ließe sich dann ein Zusammenhang zwischen Nonadhärenz und Progredienzangst zeigen. In einem weiteren Schritt könnte

betrachtet werden, ob und inwiefern geringe Progressionsangst einen Einfluss auf adhärentes Verhalten hat.

Die Vermutung, dass die Angst vor einer Progredienz der Erkrankung geringer ist als bei anderen Malignomen, trifft zu.⁵⁶ In Anbetracht der guten Lebenserwartung bei CML⁸ und der Tatsache, dass sich die meisten Studienteilnehmer (78 %) in molekularer Remission befinden, ist sie dennoch erstaunlich hoch. Viele Patienten haben vor allem Angst, dass ihre – vorher eventuell asymptomatische – CML durch die TKI-Therapie nun mit UAW in Erscheinung tritt.

5.2.3 Krankheitsverarbeitung

Ein weiterer Untersuchungsschwerpunkt lag auf einem speziell zur Krankheitsverarbeitung entwickelten Fragebogen (FKV), dessen Anwendung in diesem Zusammenhang bei CML-Patienten in der bisherigen Literatur nicht beschrieben ist. Entgegen der eigenen Hypothese konnte keine signifikante Korrelation zur Adhärenz gezeigt werden, was – ähnlich wie bei der Progredienzangst – an einer zu kleinen Gesamtgröße der Stichprobe liegen könnte. Dennoch lässt sich Folgendes festhalten:

Die Einzelitems mit den höchsten MW, „Genau den ärztlichen Rat befolgen“ und „Vertrauen in die Ärzte setzen“, verdeutlichen den hohen Stellenwert einer stabilen Arzt-Patienten-Beziehung und liefern somit ein konkretes Beispiel innerhalb allgemeiner Adhärenz-Theorien (vgl. **Abbildung 3**). Die Tatsache, dass keiner der Studienteilnehmer das Zutreffen dieser Aussagen des FKV mit „gar nicht“ oder „wenig“ bewertet hat, spricht desweiteren dafür, dass ein gutes Verhältnis zwischen Arzt und Patient für jeden ein wichtiger Grundstein in Bezug auf adhärentes Verhalten ist. Auch in den individuellen Ranglisten der Teilnehmer dominieren diese beiden Items (4 x Rang 1 beziehungsweise 10 x Rang 2), ergänzt um „Informationen über Erkrankung und Behandlung suchen“ (5 x Rang 1).

Diese Prinzipien der Krankheitsverarbeitung stehen in Einklang mit anderen aktuellen Forschungsergebnissen. So halten Guilhot *et al.* beispielsweise fünf Stadien fest, die von CML-Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung durchlaufen werden. Sie werden unter anderem durch Patientenwissen und Erfahrungen mit dem jeweiligen Arzt beeinflusst.⁶⁹

Die Angaben der Befragten zeigen, dass sie um die Bedeutung adhärenenten Verhaltens wissen. Ihre eigene Einschätzung entspricht allerdings nicht den Ergebnissen des BAASIS, wonach lediglich 49 % der Studienteilnehmer adhärenent sind. Die geplanten Strategien der Patienten zum Umgang mit ihrer Erkrankung sind fundiert und sinnvoll. Wie gut die Umsetzung dieser Gedanken in tatsächliches Verhalten funktioniert, bleibt fraglich.

Die zweite Hypothese im Bereich der Krankheitsverarbeitung, nämlich dass Patienten mit ungünstigen Copingstrategien stärker unter Progredienzangst leiden, ließ sich bestätigen. Progredienzangst, gemessen am Summenscore des PA-F, korrelierte signifikant mit der Neigung der Patienten zu Bagatellisierung und Wunschdenken. Das Ergebnis für depressive Verarbeitungsprinzipien war nicht signifikant, tendiert mit einem p-Wert von 0,06 aber zu einem relevanten Zusammenhang. Die Verbindung zwischen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und Depressivität findet man in der Literatur bestätigt: Progredienzangst mindert das psychische Wohlbefinden der Patienten und ist mit Ängstlichkeit und Depression sowie mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert.^{56,68} Diese Erkenntnis ist vor allem in Hinblick auf mögliche Interventionen wichtig. Es scheint letztlich auch für Progressionsangst und Adhärenz von Bedeutung zu sein, den Patienten hilfreiche Copingstrategien zu vermitteln.

5.2.4 Wissen und Vorstellungen der Patienten

Es gibt lediglich eine qualitative Studie auf dem Gebiet „CML und Adhärenz“, die sich mit den Gründen für nonadhärentes Verhalten beschäftigt.⁴⁷ Ein deskriptiver Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit sollte darauf liegen, wie gut sich die Patienten mit ihrer Erkrankung und deren Behandlung auskennen.

Alle 36 Patienten, die den entsprechenden Fragebogen ausgefüllt hatten, wurden von ihrem klinischen Onkologen aufgeklärt, die Meisten konnten auch angeben worüber (75 %). Hierbei handelte es sich hauptsächlich um allgemeine Informationen zur Medikamenteneinnahme und deren Wirkung. Aussagen wie „Medikament ist lebensnotwendig, Blutwerte bleiben dadurch stabil“ oder „Medikament heilt nicht, aber verhindert Fortlauf der Erkrankung“ zeigen, dass die Patienten in der Regel verstanden haben, weshalb und wie sie ihre Medikamente einnehmen müssen. In ihrer Selbsteinschätzung sind 97 % der Studienteilnehmer der Meinung, sich bei der Medikamenteneinnahme sicher zu sein. Diese Zahl lässt sich nur schwer objektivieren. Da Patienten generell dazu neigen, ihre Therapietreue zu überschätzen,²⁰ trifft dies wahrscheinlich auch auf die Beurteilung ihrer eigenen Kenntnisse zu. Immerhin machte ein Viertel der Patienten, die diesen Fragebogen bearbeiteten, keine konkreten Angaben zu den vom Onkologen gegebenen Informationen.

Befragt man die Studienteilnehmer nach dem Wirkmechanismus der TKI, wird deutlich, dass hier weitaus mehr Unsicherheit herrscht. Zwar behaupteten über 80 % damit vertraut zu sein, doch schwankte die Qualität der genauen Angaben erheblich. Manche Patienten waren sehr gut informiert, wussten sie doch über die „Hemmung der Tyrosinkinase“ (3 %) oder die „Beeinflussung des Philadelphia-Chromosoms“ (6 %) Bescheid. Andere Patienten wiederum antworteten mit „wirkt gut“ oder „macht müde“, was nicht unbedingt auf detailliertes Wissen bezüglich der Medikamente schließen lässt. Allerdings ist es schwierig zu beurteilen, inwiefern die Patienten die Frage „Falls ja, wie wirkt nach Ihren Informationen das Medikament?“ falsch verstanden haben (obwohl sich die vorherige Frage explizit auf den Wirkmechanismus bezog). Immerhin

31 % konnten als Richtung „Hemmung der Leukozytenbildung“ beziehungsweise „Stabilisierung der Blutwerte“ nennen.

Bei den offenen Fragen fiel auf, dass manche Teilnehmer erst „ja“ ankreuzten, dann aber keine detaillierteren Angaben mehr machten. Nach verschiedenen Überlegungen, wie diese Fälle gehandhabt werden könnten, erfolgte die Anwendung folgender Annahme: Die Teilnehmer scheinen sich mit der jeweiligen Thematik befasst zu haben, so dass sie sich selbst als informiert wahrnehmen. Dieses Wissen haben sie jedoch nicht so verinnerlicht, dass sie es aktiv abrufen und wiedergeben können. Es fällt ihnen schwer beziehungsweise ist ihnen nicht möglich, ihr passives Wissen in Worte zu fassen. Diese Annahme gilt für alle offenen Fragen.

Bei Fragen, die das persönliche Wissen abprüfen, kann man davon ausgehen, dass die Teilnehmer dazu neigen, im Sinne der sozialen Erwünschtheit zu antworten, also ihre eigenen Kenntnisse wohlwollend zu beurteilen und negative Aspekte eher herunterzuspielen. Diese Tendenz findet sich vor allem bei dichotomen Fragestellungen. Möglicherweise hätte man in ausführlicheren Interviews im Rahmen der Studie tiefere Einblicke in das tatsächliche Wissen der Patienten erhalten und mehr über die genauen Ängste, zum Beispiel bezüglich UAW, erfahren können.

Schließlich beantwortete knapp die Hälfte der Studienteilnehmer (47 %) die Frage zur Angst vor Folgeerscheinungen der Medikamente mit „ja“; viele von ihnen hatten bereits die Frage nach dem Wirkmechanismus auf Nebenwirkungen bezogen. Hier lassen sich nur wenige konkrete, zutreffende Aussagen festhalten. Es wird deutlich, wie präsent Nebenwirkungen, aber vor allem auch die Angst vor einem möglichen Auftreten dieser, für die Patienten sind. Nachdem UAW wiederum ein häufiger Grund für Nonadhärenz sind, sollte hier besondere Vorsicht gelten. Die Patienten angemessen über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären, ihnen also realistische Informationen und Warnungen zu geben ohne zu viel Angst zu schüren, scheint eine Kernanforderung an die Ärzte bei der Behandlung mit TKI zu sein.

Nur drei der 36 Studienteilnehmer gaben an, die Medikamenteneinnahme als Anstrengung zu erleben und zweien fällt es schwer sich daran zu erinnern. Ob diese Empfindungen bei der TKI-Einnahme tatsächlich kaum eine Rolle spielen oder von den Patienten verdrängt werden, wurde nicht weiter betrachtet.

Die selbst zusammengestellten Fragen verdeutlichen, dass die Patienten sehr individuell von den durch die Ärzte vermittelten Informationen profitieren. Generell kann festgehalten werden, dass die Wahrnehmung der Patienten, was ihr krankheitsbezogenes Wissen angeht, ihre tatsächlichen Vorstellungen, die sie konkretisieren können, übersteigt.

5.3 Limitationen der Studie

Die Studie unterliegt mehreren Limitationen. Die Gesamtgröße der Stichprobe ist mit $n = 37$ klein. Ein Großteil der Studienteilnehmer (68 %) nimmt den Erstgenerations-TKI Imatinib ein, insgesamt werden allerdings verschiedene TKI betrachtet, wobei die TKI der zweiten Generation nicht weiter differenziert werden. Die Ergebnisse sind dadurch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Trotzdem geben sie einen repräsentativen Einblick in eine universitäre CML-Ambulanz. Es ist zu berücksichtigen, dass die CML eine seltene Erkrankung ist und das in Frage kommende Patientenkollektiv allein deshalb eher klein ist. Von primär 42 Patienten konnten immerhin 37 für eine Teilnahme gewonnen werden.

Um das Kernthema, nämlich die Adhärenz, beurteilen zu können, wurde lediglich ein Fragebogen (BAASIS) angewandt. Dies entspricht nicht dem idealen Vorgehen, welches verschiedene Messmethoden, beispielsweise zusätzliche MEMS, umfassen würde (vgl. **Kapitel 1.3.3**). Im Rahmen der Möglichkeiten dieser Studie erschien der BAASIS jedoch am besten geeignet, auch wenn er selbst Limitationen beinhaltet. Die Frage, ob bei TKI ein 2 h-Grenzwert bei Abweichungen vom Einnahmezeitpunkt der Medikamente sinnvoll ist, bleibt bestehen – vor allem da viele Befragte allein dadurch als nonadhärent definiert werden. Dieser Grenzwert sollte allerdings nicht nur hinsichtlich seiner pharmakologischen Relevanz betrachtet, sondern auch die Aussagekraft im Sinne einer alltäglichen Routine berücksichtigt werden. Eine Überarbeitung des Fragebogens und bessere Anpassung an andere Medikamente als Immunsuppressiva wäre sicherlich wünschenswert, dennoch erwies sich der BAASIS für die Fragestellungen dieser Arbeit als zweckmäßig.

In dieser Querschnittsuntersuchung wurden mit mehreren Fragebögen Daten zu unterschiedlichen Themen erhoben, was für die Teilnehmer eine Fülle an zu bearbeitenden Fragen beziehungsweise Aussagen bedeutete. Weniger Themen beziehungsweise Fragebögen oder andere Techniken, etwa persönliche Interviews, hätten möglicherweise zu detaillierteren Informationen und tieferen Einblicken geführt.

Bei den wenigen offenen Fragen wurden die Studienteilnehmer um kurze Antworten gebeten. Diese teilweise stichpunktartigen Aussagen ließen sich nicht immer eindeutig kategorisieren. Auch hier hätte ein anderes Vorgehen eventuell mehr Klarheit bringen können. Ein weiteres Problem ergab sich, wenn diese Fragen gar nicht beantwortet wurden. Wenn die Teilnehmer die vorausgehende dichotome Frage bejahten, die anschließende offene Frage nach detaillierteren Auskünften allerdings nicht beantworteten, wird in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass sich die Studienteilnehmer zwar mit den angesprochenen Themen befasst haben, aber kein aktives Wissen dazu abrufen können. Diese Interpretation lässt sich schwer verifizieren.

Weiterhin zu erwähnen ist der „Hawthorne-Effekt“: Sobald sich Studienteilnehmer dessen bewusst sind, dass sie unter Beobachtung stehen, verhalten sie sich anders. Dieser Effekt lässt sich bei Fragebögen nicht ausschalten. In eine ähnliche Richtung geht das Phänomen der sozialen Erwünschtheit. Man neigt dazu, so zu antworten, wie es mutmaßlich von der Mehrheit akzeptiert und erwartet wird. Auch dieser Störfaktor lässt sich nur schwer verringern und sollte deshalb in die Ergebnisinterpretation einbezogen werden.

Eine Bonferroni-Korrektur der signifikanten Ergebnisse wurde nicht durchgeführt, da diese Arbeit einen explorativen Ansatz verfolgt und die Untersuchungsfelder somit sehr weit gestreut waren. Zukünftige Studien, die ihren Schwerpunkt auf spezifischere Fragestellungen legen, sollten gezieltere Tests durchführen.

Da der Fokus dieser Arbeit auf patientenzentrierten Aussagen liegt, wurde bei den statistischen Berechnungen keine Korrelation von Adhärenz und Therapieansprechen durchgeführt. Ferner wurde auch das Thema der Überadhärenz nicht erfasst, was zeigt, dass viele Aspekte noch nicht ausreichend betrachtet wurden und Anlass für weitere Studien besteht.

5.4 Ausblick

5.4.1 Verbesserung der Adhärenz im Allgemeinen

Es gibt eine Reihe von Ansatzpunkten zur Verbesserung der Adhärenz, die in dieser Arbeit mehrfach genannte Einflussfaktoren betreffen. Vor allem das Prinzip die Gegenseitigkeit zwischen Arzt und Patient zu fördern ist Grundgedanke vieler erfolgreicher Interventionen.²⁹

Als „Intervention“ können bereits simple Maßnahmen wie der Einsatz von Erinnerungshilfen, also Tagebüchern oder Weckern, gelten. Auch die Anpassung des Therapieregimes an die Bedürfnisse des Patienten ist oftmals mit wenig Aufwand möglich. So sollte der Arzt prüfen, ob bei der Medikamenteneinnahme etwas vereinfacht werden (z. B. andere Applikationsform) oder, etwa bei UAW, auf ein anderes Präparat gewechselt werden kann. Aufwändiger, aber dafür besonders effektiv sind Patientenschulungen.^{24,26} Hier wird den Patienten und ihren Angehörigen Wissen über die Erkrankung und deren Therapie vermittelt. Außerdem werden nötige Verhaltensänderungen trainiert und die Patienten bekommen Unterstützung bei Fragen oder Problemen. Auf diese Weise kann adhärentes Verhalten immer wieder bestärkt und aufrecht erhalten werden.

Ebenfalls sehr wichtig sind Anleitungen für die behandelnden Ärzte. Nachdem es meist um Strategien für die Patienten geht, Adhärenz aber, wie wiederholt erwähnt, auf einem Wechselspiel von Arzt und Patient beruht, darf diese Seite nicht außer Acht gelassen werden. Ärzte sollten das Thema Adhärenz gezielt in das Gespräch mit dem Patienten einbringen, dem Patienten verständliche Informationen bereitstellen und ihre eigene Wahrnehmung bezüglich Nonadhärenz schulen.²⁴

5.4.2 Konsequenzen für die CML-Therapie

Was für Adhärenz im Allgemeinen gilt, trifft natürlich gleichermaßen auf eine TKI-Therapie bei CML zu. Schulungen, sowohl für die Patienten als auch für die Ärzte sind von essentieller Bedeutung.

Diese Studie zeigt, dass – unter Verwendung der nicht-modifizierten BAASIS-Auswertung – die Mehrheit der Patienten (51 %) nonadhärent ist, was von ihnen selbst allerdings ganz anders wahrgenommen wird. Die fehlende Integration der Medikamenteneinnahme als ein fester Bestandteil der Alltagsroutine scheint bei vielen ein entscheidender Punkt zu sein.

Gerade für Onkologen, die bisher einen Großteil ihrer Behandlungen vor Ort und unter Aufsicht durchführten (vgl. i.v.-Chemotherapie), wird es eine neue Herausforderung sein, auf die Adhärenz ihrer Patienten unter einer oralen Tumorthherapie zu achten und diese zu bestärken.

Ebenso muss die Angst der Patienten vor einem Fortschreiten der Erkrankung in das Bewusstsein der Ärzte gerückt werden. Hier besteht ein wichtiger Ausgangspunkt für zukünftige Studien, denn über die genauen Befürchtungen der Patienten und woraus diese resultieren ist noch zu wenig bekannt. Das in diesem Zusammenhang angesprochene Thema der Nebenwirkungen zeigt eindrücklich, dass viele Patienten falsche Vorstellungen und unbegründete Ängste haben, die wiederum in Nonadhärenz münden können. Durch eine problemorientiertere Aufklärung sind hier sicherlich Verbesserungen zu erreichen.

Außerdem sollten positive Strategien der Krankheitsverarbeitung verstärkt werden. Die Patienten wollen ihren Ärzten vertrauen und auf deren Ratschläge hören, brauchen eventuell aber mehr Unterstützung, um diese in die Tat umzusetzen. Da sich maladaptive Copingstrategien nachteilig auf die Lebensqualität und eventuell auch auf die Adhärenz der Patienten auswirken, sind Interventionen zur Krankheitsverarbeitung enorm wichtig. Durch Schulungen und professionelle Unterstützung können die Patienten lernen, ihre Situation zu verarbeiten und Ängste oder Probleme aktiv anzugehen.

In Bezug auf ihr Wissen über die Erkrankung sind die Studienteilnehmer sehr optimistisch. Dieser bisher wenig untersuchte Aspekt ist unter anderem deshalb relevant, da über die eigene Erkrankung gut Bescheid zu wissen als innerer Antrieb zu adhärentem Verhalten verstanden werden kann. Noens *et al.* berichten, dass besser informierte Patienten auch adhärenter sind.²⁰ Ebenso zeigen Jonsson *et al.* in einer der wenigen Studien mit sehr guten Adhärenzraten bei CML, dass sich kundige Information und Teilhabe der Patienten an Entscheidungsprozessen positiv auf die Therapietreue auswirken.⁷⁰ Auch wenn diese Arbeit einen ersten Überblick hierzu liefert, besteht noch viel Spielraum, in weiteren Studien mehr über den tatsächlichen Kenntnisstand der Patienten zu erfahren.

Das Ziel sollte sein, die Patienten so gut über ihre Erkrankung aufzuklären und ihnen die Bedeutung von Therapievereinbarungen nahe zu bringen, dass sie diese Informationen verinnerlichen. Faktenwissen alleine reicht nicht aus. Nur aus persönlicher Überzeugung entsteht Motivation zu adhärentem Verhalten. So betonen Regnier Denois *et al.*, dass Onkologen jeden Einzelnen ihrer Patienten dazu bringen müssen, adhärent sein zu wollen.¹⁴

Zusammenhänge zwischen Nebenwirkungen beziehungsweise alltäglichen Belastungen, Lebensqualität sowie bewusst nonadhärentem Verhalten könnten weitere Ansatzpunkte für zukünftige Forschung sein. Auch das Wechselspiel zwischen Krankheitsverarbeitung und Progredienzangst ist bisher nicht ausreichend verstanden. Da vor allem qualitative Studien fehlen, wäre es hilfreich, wenn diese Arbeit als Anregung für weitere Studien, mit dann möglicherweise gezielteren Fragestellungen, gesehen werden würde.

Abschließend soll noch einmal die Warnung von Partridge *et al.* ins Bewusstsein gerufen werden, dass „Adhärenz niemals vorausgesetzt werden darf, nicht einmal in der Onkologie“.²⁶ Vielmehr geht es um die Bereitschaft der Patienten und darum, den dynamischen Prozess adhärenten Verhaltens zu fördern.²¹ Adhärenz betrifft jeden Patienten individuell und gerade in der Therapie lebensbedrohlicher Erkrankungen sollten die Patienten von ihren Ärzten motiviert und unterstützt werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der orale Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Imatinib wurde 2002 zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) zugelassen und ist als „*targeted therapy*“, die sich gegen das die Erkrankung in den meisten Fällen verursachende *BCR/ABL1*-Fusionsprotein richtet, als Meilenstein in der Therapie der CML zu sehen. Neben verschiedenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) stellt auch eine niedrige Rate der Adhärenz, also der Übereinstimmung des Patientenverhaltens mit den Empfehlungen der behandelnden Ärzte, ein entscheidendes Problemfeld im klinischen Einsatz von Imatinib dar. Zusätzlich zu persönlichen Eigenschaften des Patienten und speziellen Merkmalen der Erkrankung spielt hierbei unter anderem auch die Interaktion zwischen Arzt und Patient eine herausragende Rolle.

Fälschlicherweise wird bei Patienten mit einer malignen Neoplasie prinzipiell von adhärentem Verhalten ausgegangen; mangelnde Patientenschulung oder Arzneimittelinteraktionen führen jedoch häufig zu Nonadhärenz mit zum Teil lebensbedrohlichen Folgen. So postuliert etwa die 2009 von Noens *et al.* veröffentlichte ADAGIO-Studie bei lediglich 14,2 % der Patienten unter TKI-Therapie bei CML ein absolut adhärentes Verhalten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich in diesem Kontext schwerpunktmäßig mit steuerbaren Einflussfaktoren wie Copingstrategien und dem Wissensstand der Patienten über die Therapie ihrer Erkrankung. Hierzu wurde bei 37 in einer universitären Spezialambulanz behandelten CML-Patienten (21 Männer und 16 Frauen mit einem mittleren Alter von 59 Jahren) zunächst mittels des „*Base/Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication*“ (BAASIS) die Adhärenz unter Imatinib erhoben. Dabei ergab sich eine Adhärenzrate von 49 %, die niedrig, aber tendenziell höher als erwartet ausfiel. Bei einer moderateren Definition von adhärentem Verhalten zeigt sich sogar eine Adhärenzrate von 84 %.

Eine Auswertung des „Freiburger Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung“ im selben Patientenkollektiv verdeutlicht wie wichtig ein stabiles Arzt-Patienten-

Verhältnis ist, auch wenn keine signifikante Korrelation zwischen positivem Coping und adhärentem Verhalten gezeigt werden konnte.

Bisher in diesem Rahmen wenig erforscht ist die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung, die mit dem Progredienzangst-Fragebogen von Herschbach erfasst werden kann. Von dieser Angst ist die Mehrheit der Studienteilnehmer betroffen (73 % mittleres Ausmaß, 16 % hohes Ausmaß an Progredienzangst). Vermutlich bedingt durch die kleine Stichprobengröße ließ sich auch hier keine signifikante Korrelation zur Adhärenz herstellen. Mit einem p-Wert von 0,003 zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen maladaptiven Copingstrategien („Bagatellisierung und Wunschdenken“) und verstärkter Progredienzangst. Auch bei depressiven Verarbeitungsstrukturen lässt sich die Tendenz zu einer Korrelation erkennen (p-Wert 0,06). Neben einem Progress der Erkrankung ist die Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen für Patienten von großer Bedeutung. Insbesondere bei den – selbst in der moderateren Auslegung des BAASIS – nonadhärenten Patienten zeigt sich eine signifikante Korrelation (p-Wert 0,023). Dadurch wird der Stellenwert einer guten Aufklärung und Schulung der Patienten deutlich, vor allem da Patienten ihr konkretes Wissen bezüglich Krankheit und Therapie oft zu überschätzen scheinen.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass eine Förderung adhärenzverhaltens auch bei onkologischen Patienten von enormer Bedeutung ist. Besonders zu berücksichtigende Themen sind Verarbeitungsstrategien, der Umgang mit Ängsten sowie die Information und Schulung der Patienten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007; 370(9584): 342-50.
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35): 6041-51.
3. Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf T, le Coutre Y, Dölken G, Thiede C, et al. Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML) DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013 [cited 2014]. Available from: www.dgho-onkopedia.de.
4. Breccia M, Efficace F, Alimena G. Imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia: What have we learned so far? *Cancer Lett*. 2011; 300(2): 115-21.
5. Leitner AA, Hehlmann R. Moderne Therapie der chronisch myeloischen Leukämie. *Der Internist*. 2011; 52(2): 209-17.
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(23): 2408-17.
7. European LeukemiaNet; 2006 [cited 2014]. Available from: www.leukemia-net.org.
8. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Treatment Recommendations for Chronic Myeloid Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1): e2014005.
9. Hoffmann V, Hasford J, Saussele S, Lindörfer D, Pffirmann M, Hehlmann R. Der EUTOS Score: Vorhersage von kompletter zytogenetischer Remission und progressionsfreiem Überleben bei CML Patienten unter Imatinibtherapie. *Leukämie Rundbrief*. 2011; 16: 11-2.
10. Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Cornelison AM, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2012; 87(7): 687-91.
11. Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 415-23.
12. Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? *Clin Cancer Res*. 2014; 20(2): 310-22.
13. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004; 432(7015): 294-7.

14. Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin JP, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011; 20(4): 520-7.
15. American Cancer Society; [cited 2014]. Available from: www.cancer.org.
16. Zander T, Hallek M. Tyrosinkinaseinhibitoren in der Onkologie. *Der Internist*. 2011; 52(5): 595-600.
17. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science*. 2002; 297(5578): 63-4.
18. Sacha T. Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia: an Overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1): e2014007.
19. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-Adapted Imatinib 800 mg/d Versus 400 mg/d Versus 400 mg/d Plus Interferon- α in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(12): 1634-42.
20. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22): 5401-11.
21. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genf: World Health Organization; 2003.
22. Haynes RB. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press; 1979.
23. Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1993; 72: 68D-74D.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5): 487-97.
25. De Geest S, Abraham I, Dunbar-Jacob J. Measuring transplant patients' compliance with immunosuppressive therapy. *West J Nurs Res*. 1996; 18(5): 595-605.
26. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(9): 652-61.
27. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(1): 56-66.
28. Schneider SM, Hess K, Gosselin T. Interventions to promote adherence with oral agents. *Semin Oncol Nurs*. 2011; 27(2): 133-41.

29. Gater A, Heron L, Abetz-Webb L, Coombs J, Simmons J, Guilhot F, et al. Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2012; 36(7): 817-25.
30. Efficace F, Baccarani M, Rosti G, Cottone F, Castagnetti F, Breccia M, et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer.* 2012; 107(6): 904-9.
31. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008; 11(1): 44-7.
32. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25(6): 481-96.
33. Saratsiotou I, Kordoni M, Bakogiannis C, Livadarou E, Skarlos D, Kosmidis PA, et al. Treatment adherence of cancer patients to orally administered chemotherapy: insights from a Greek study using a self-reported questionnaire. *J Oncol Pharm Pract.* 2011; 17(4): 304-11.
34. Timmers L, Swart EL, Boons CC, Mangnus D, van de Ven PM, Peters GJ, et al. The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *Patient Prefer Adherence.* 2012; 6: 741-8.
35. Markman M. Optimizing the Use of Oral Anti-Neoplastic Drug Therapy. *Oncology.* 2013; 84(2): 65-6.
36. Tanz R, Mahfoud T, Debbagh A, Khmamouch MR, Bazine A, Namad T, et al. Oral chemotherapy in cancers: what about adherence? *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012; 5(3): 170-1.
37. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39(6): 610-21.
38. Hede K. Increase in oral cancer drugs raises thorny issues for oncology practices. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(22): 1534-6.
39. Feng W, Henk H, Thomas S, Baladi J, Hatfield A, Goldberg GA, et al. Compliance and persistency with imatinib. *Journal of Clinical Oncology.* 2006; 24(18S): 6038.
40. Tsang J, Rudychev I, Pescatore SL. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM). *Journal of Clinical Oncology.* 2006; 24(18S): 6119.
41. Doti C, Stemmelin G, Shanley C, Ceresetto J, Rabinovich O, Moiraghi B, et al. Cytogenetic response in relation to the adherence to treatment with imatinib

- mesylate: a case control study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007; 110: 4553.
42. Halpern R, Barghout V, Zarotsky V, Williams DE. Costs and utilization associated with imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia or gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Outcomes Manage*. 2009; 16(5): 215-23.
 43. Kiguchi T, Tauchi T, Ito Y, Miyazawa K, Kimura Y, Ohyashiki K. Compliance with taking imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Leuk Res*. 2009; 33(3): 506-8.
 44. StCharles M, Bollu V, Hornyak E, Coombs J, Blanchette CM, DeAngelo DJ. Predictors of Treatment Non-Adherence in Patients Treated with Imatinib Mesylate for Chronic Myeloid Leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009; 114: 2209.
 45. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14): 2381-8.
 46. Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(1): 61-9.
 47. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011; 35(5): 626-30.
 48. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2011; 86(6): 471-4.
 49. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011; 117(14): 3733-6.
 50. Efficace F, Rosti G, Cottone F, Breccia M, Castagnetti F, Iurlo A, et al. Profiling chronic myeloid leukemia patients reporting intentional and unintentional non-adherence to lifelong therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2014; 38(3): 294-8.
 51. Abraham I, MacDonald K. Why are patients with chronic myeloid leukaemia (non-)adherent? *Br J Cancer*. 2012; 107(6): 901-3.
 52. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res*. 2014; 197: 11-29.
 53. Cleemput I, Dobbels F. Measuring patient-reported outcomes in solid organ transplant recipients: an overview of instruments developed to date. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(4): 269-86.

54. Herschbach P, Berg P, Dankert A, Duran G, Engst-Hastreiter U, Waadt S, et al. Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *J Psychosom Res.* 2005; 58(6): 505-11.
55. Mehnert A, Herschbach P, Berg P, Henrich G, Koch U. [Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)]. *Z Psychosom Med Psychother.* 2006; 52(3): 274-88.
56. Mehnert A, Koch U, Sundermann C, Dinkel A. Predictors of fear of recurrence in patients one year after cancer rehabilitation: a prospective study. *Acta Oncol.* 2013; 52(6): 1102-9.
57. Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung. In: Wirtz MA, editor. *Dorsch - Lexikon der Psychologie.* 16 ed. Bern: Verlag Hans Huber; 2014. p. 580.
58. Muthny FA. *Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung.* Weinheim: Beltz Test GmbH; 1989.
59. Muthny FA. [References for evaluation scales in quality assurance in rehabilitation--6. Assessment of coping processes with the Freiburg Questionnaire of Illness Coping]. *Rehabilitation (Stuttg).* 1996; 35(2): Ix-xvi.
60. Faller H, Bulzebruck H, Drings P, Lang H. Coping, distress, and survival among patients with lung cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56(8): 756-62.
61. Faller H, Kraus MR, Burth EM, Zeigert B. Emotionales Befinden, Krankheitsverarbeitung und klinischer Status bei Morbus Hodgkin-Patienten. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie.* 1999; 8(1): 19-28.
62. Hirji I, Gupta S, Goren A, Chirovsky DR, Moadel AB, Olavarria E, et al. Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective. *Health Qual Life Outcomes.* 2013; 11: 167.
63. Baccarani M, Efficace F, Rosti G. Moving towards patient-centered decision-making in chronic myeloid leukemia: assessment of quality of life and symptom burden. *Haematologica.* 2014; 99(2): 205-8.
64. Efficace F, Breccia M, Saussele S, Kossak-Roth U, Cardoni A, Caocci G, et al. Which health-related quality of life aspects are important to patients with chronic myeloid leukemia receiving targeted therapies and to health care professionals? GIMEMA and EORTC Quality of Life Group. *Ann Hematol.* 2012; 91(9): 1371-81.
65. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Alimena G, Rosti G, Cottone F, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood.* 2011; 118(17): 4554-60.
66. Efficace F, Cardoni A, Cottone F, Vignetti M, Mandelli F. Tyrosine-kinase inhibitors and patient-reported outcomes in chronic myeloid leukemia: a systematic review. *Leuk Res.* 2013; 37(2): 206-13.

67. Mo XD, Jiang Q, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Jiang B, et al. Health-related quality of life of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic SCT versus imatinib. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(4): 576-80.
68. Koch L, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies. *Psychooncology.* 2013; 22(1): 1-11.
69. Guilhot F, Coombs J, Szczudlo T, Zernovak O, Paolantonio M, Bender C, et al. The patient journey in chronic myeloid leukemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapies: qualitative insights using a global ethnographic approach. *Patient.* 2013; 6(2): 81-92.
70. Jonsson S, Olsson B, Soderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia--a single-center observational study. *Ann Hematol.* 2012; 91(5): 679-85.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Empfehlungen des ELN zu Diagnose- und Verlaufsuntersuchungen bei CML (nach Leitner <i>et al.</i>).....	4
Abbildung 2: Definition des Ansprechens auf Imatinibtherapie nach ELN (nach Leitner <i>et al.</i>).....	4
Abbildung 3: Adhärenz-Modell zur Medikamenteneinnahme (nach Gater <i>et al.</i> , Osterberg <i>et al.</i> und Sabaté <i>et al.</i>)	15

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Vor- und Nachteile verschiedener Adhärenz-Messmethoden	12
Tabelle 2: Übersicht über Studien zur Adhärenz bei Imatinib	20
Tabelle 3: Soziodemographische und klinische Daten der Stichprobe (n = 37)	36
Tabelle 4: BAASIS deskriptiv (n = 37).....	37
Tabelle 5: Auswertung des BAASIS (n = 37).....	37
Tabelle 6: Modifizierte Auswertung des BAASIS (n = 37).....	37
Tabelle 7: PA-F deskriptiv (n = 37).....	38
Tabelle 8: Auswertung des PA-F (n = 37)	39
Tabelle 9: Auswertung des FKV (Skalen) (n = 35)	39
Tabelle 10: Einzelitems des FKV mit höchstem Ranking (n = 35)	39
Tabelle 11: Inhalt der Informationen des Krankenhaus-Onkologen (n = 36).....	40
Tabelle 12: Wissen der Patienten über die Medikamentenwirkung von TKI (n = 36)....	41
Tabelle 13: Angst vor Folgeerscheinungen der TKI-Therapie (n = 36)	41
Tabelle 14: Aussagen zur Medikamenteneinnahme (n = 36)	42
Tabelle 15: Adhärenz (laut BAASIS) und soziodemographische Daten I (n = 37)	43
Tabelle 16: Adhärenz (laut BAASIS) und soziodemographische Daten II (n = 37)	43
Tabelle 17: Adhärenz (laut BAASIS) und Summenscore des PA-F (n = 37).....	43
Tabelle 18: Adhärenz (modifiziert) und Item 10 des PA-F (n = 37).....	43
Tabelle 19: Adhärenz (laut BAASIS) und FKV-Skalen (n = 35)	44
Tabelle 20: Summenscore des PA-F und FKV-Skalen (n = 35).....	44

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABL1	Abelson-Onkogen
ADAGIO	„Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes“
ATP	Adenosintriphosphat
BAASIS	„Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication“
BCR	„Breakpoint cluster region“
CAMELIA	„Chronic MyEloid Leukaemia“
CC(y)R	„Complete cytogenetic response“ / Komplette zytogenetische Remission
CHR	Komplette hämatologische Remission
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	„Complete molecular response“
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ELN	„European LeukemiaNet“
EFS	„Event free survival“
EU	Europäische Union
ET	Essentielle Thrombozythämie
EUTOS	„European Treatment and Outcome Study for CML“
FKV	„Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung“
FKV-LIS-SE	Kurzform des FKV zur Selbsteinschätzung
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HER2/neu	„Human epidermal growth factor receptor 2“
HIV	„Human immunodeficiency virus“
hOCT1	„Molecular human organic cation transporter-1“
IFN- α	Interferon- α

IM	Imatinib
IRIS	<i>„International Randomized Study of Interferon and STI571“</i>
JAK/STAT	<i>„Janus kinase/Signal transducers and activators of transcription“</i>
MEMS	<i>„Microelectronic monitoring systems“</i>
MMR	<i>„Major molecular response“</i>
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MPR	<i>„Medication possession ratio“</i>
mTOR	<i>„Mechanistic target of Rapamycin“</i>
MW	Mittelwert
n	Anzahl (<i>lat. numerus</i>)
PA-F	<i>„Progredienzangst-Fragebogen“</i>
PV	Polycythaemia vera
Ph-	Philadelphia-Chromosom-negative Zellen
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positive Zellen
PMF	Primäre Myelofibrose
RT-PCR	Real-time-Polymerasekettenreaktion
SD	Standardabweichung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	Visuelle Analog-Skala
WHO	<i>„World Health Organization“</i>

ANLAGEN

Anlage 1: Angaben zu Soziodemographie und fachspezifischen Vorbehandlungen

Anlage 2: Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication (BAASIS)

Anlage 3: Progreddienzangst-Fragebogen (PA-F)

Anlage 4: Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV)

Anlage 5: Fragen zur Einnahme von Tyrosinkinase-Hemmern

ANGABEN ZUR PERSON

1.	Sind Sie
	<input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich
2.	Welche Staatsangehörigkeit besitzen Sie?
	<input type="radio"/> Deutsch <input type="radio"/> Nicht-Deutsch
3.	<input type="text" value="entfällt"/>
4.	Wie ist Ihr Familienstand?
	<input type="radio"/> ledig <input type="radio"/> verheiratet <input type="radio"/> geschieden / getrennt lebend <input type="radio"/> verwitwet
5.	Leben Sie mit einem festen Partner zusammen?
	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
6.	Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst eingeschlossen?
	insgesamt Personen
7.	Wie viele davon sind 18 Jahre oder älter?
 Personen
8.	Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?
	<input type="radio"/> Hauptschule / Volksschule <input type="radio"/> Abitur / allgemeine Hochschulreife <input type="radio"/> Realschule / Mittlere Reife <input type="radio"/> anderen Schulabschluss <input type="radio"/> Polytechnische Oberschule <input type="radio"/> keinen Schulabschluss <input type="radio"/> Fachhochschulreife
9.	Welche Berufsausbildung haben Sie?
	<input type="radio"/> Lehre (beruflich-betriebliche Ausbildung) <input type="radio"/> Fachschule (Meister-, Technikerschule, Berufs- Fachakademie) <input type="radio"/> Fachhochschule, Ingenieurschule <input type="radio"/> Universität, Hochschule <input type="radio"/> andere Berufsausbildung <input type="radio"/> keine Berufsausbildung

10.	Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?
<input type="radio"/>	ja, ganztags
<input type="radio"/>	ja, mindestens halbtags
<input type="radio"/>	ja, weniger als halbtags
<input type="radio"/>	nein, in Ausbildung
<input type="radio"/>	nein, arbeitslos / erwerbslos
<input type="radio"/>	nein, Erwerbs-, Berufsunfähigkeitsrente
<input type="radio"/>	nein, Altersrente
<input type="radio"/>	nein, anderes
11.	In welcher beruflichen Stellung sind Sie hauptsächlich derzeitig beschäftigt bzw. (falls nicht mehr berufstätig) waren Sie zuletzt beschäftigt?
<input type="radio"/>	Arbeiter
<input type="radio"/>	Angestellter
<input type="radio"/>	Beamter
<input type="radio"/>	Selbständiger
<input type="radio"/>	Sonstiges
12.	Benutzen Sie einen Schwerbehindertenausweis?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	beantragt
<input type="radio"/>	ja
	→ mit welchem Behinderungsgrad? %
13.	Haben Sie in den letzten fünf Jahren eine Erwerbs- oder Berufsunfähigkeitsrente beantragt?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	ja
14.	Sind Sie zur Zeit krankgeschrieben?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	ja
15.	An wie vielen Tagen waren Sie in den letzten 12 Monaten krankgeschrieben?
<input type="radio"/>	an Tagen
<input type="radio"/>	nicht krankgeschrieben

Psychosomatische Anamnese

Befinden Sie sich aktuell in ambulanter psychotherapeutischer / psychiatrischer Behandlung? Psychotherapeut Psychiater / Nervenarzt Nein
Seit wann sind Sie in Behandlung bzw. wie viele Termine haben Sie bisher wahrgenommen? seit _____ Anzahl Termine ____

Wurden Sie früher bereits psychotherapeutisch / psychiatrisch behandelt? stationär wie häufig____ ambulant noch nie

Wann wurden Sie behandelt? Von _____ bis _____

ja nein unbekannt
Nehmen Sie momentan Psychopharmaka (Schlafmittel, Beruhigungsmittel, Antidepressiva etc.) ein? Medikament (falls bekannt):.....
.....
.....

ja nein unbekannt
Haben Sie früher Psychopharmaka eingenommen? Medikament (falls bekannt):
.....
.....

BAASIS

Bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren, die Sie als Tabletten einnehmen, handelt es sich um Medikamente zur Behandlung Ihrer Chronischen Myeloischen Leukämie (CML).

Wir wissen, dass vielen Patienten eine regelmäßige tägliche Medikamenteneinnahme Schwierigkeiten bereitet.

Wir würden gerne mehr darüber erfahren, wie Sie die Einnahme Ihres Medikaments im Alltag gestalten, um den größtmöglichen Vorteil der Therapie für Sie zu gewährleisten.

Bitte nennen Sie zunächst den Namen des Medikaments, das Sie gegen Ihre CML einnehmen. Geben Sie dann bitte die Dosierung und die Tageszeit an, zu der Sie das Medikament einnehmen. Falls Sie Ihr Medikament mehrfach täglich einnehmen, notieren Sie bitte mehrere Zeitpunkte.

Name des Medikaments	Dosierung (in mg)	Einnahmeschema (z.B. 1-0-0)

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die für Sie richtige Antwortmöglichkeit an

Nehmen Sie Ihr Medikament zu einer Mahlzeit ein? Ja Nein

1a) Haben Sie innerhalb der letzten 4 Wochen eine Einzeldosis Ihres Medikaments nicht eingenommen?

___ Ja ___ Nein

Falls Sie eine Einzeldosis innerhalb der letzten 4 Wochen nicht eingenommen haben, wie häufig ist dies vorgekommen?

___ 1-mal

___ 2-mal

___ 3-mal

___ 4-mal

___ öfter als 4-mal

Falls Sie eine Einzeldosis nicht eingenommen haben sollten, beantworten Sie bitte die Frage 1b.

Sonst bitte weiter mit 2.

1b) Haben Sie innerhalb der letzten 4 Wochen zwei oder mehr Einzeldosen nacheinander nicht eingenommen?

___ Ja ___ Nein

Falls ja, können Sie angeben, wie häufig?

___ 1-mal

___ 2-mal

___ 3-mal

___ 4-mal

___ öfter als 4-mal

2) Sie nehmen Ihr Medikament gegen die CML zu der/den von Ihnen oben angegebenen Tageszeit/-en ein.

Ist es während der letzten 4 Wochen vorgekommen, dass sich der Zeitpunkt Ihrer Medikamenteneinnahme für mehr als 2 Stunden nach vorne oder hinten verschoben hat? (Beispiel: 6.00 Uhr anstatt 8.00 Uhr früh bzw. 20.00 Uhr anstatt 18.00 Uhr abends)

Ja Nein

Falls ja, können Sie angeben, wie häufig dies geschah?

2-3 mal

4-5 mal

jeden 2. bis 3. Tag

fast jeden Tag

3) Haben sie innerhalb der letzten 4 Wochen die Dosis des von Ihnen eingenommenen Medikaments dauerhaft verändert, ohne Ihren Arzt zu informieren?

Ja Nein

4) Haben Sie innerhalb des letzten Jahres die Einnahme Ihres Medikaments komplett eingestellt, ohne Ihren Arzt zu informieren?

Ja Nein

5) Abschließend möchten wir Sie um Ihre Selbsteinschätzung bitten.

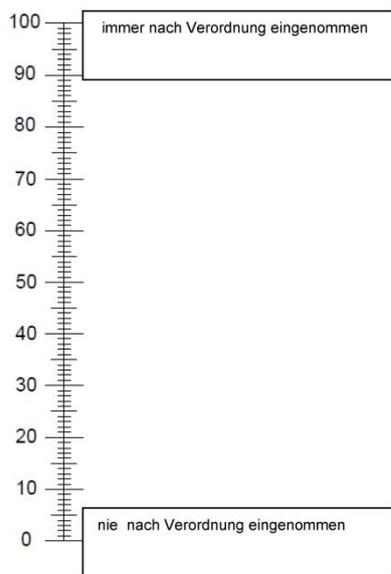
Bitte schätzen Sie auf der folgenden Prozent-Skala ein, wie häufig Sie innerhalb der letzten 4 Wochen die Medikation gegen Ihre CML nach der ärztlichen Verordnung eingenommen haben.

Zum Beispiel:

0% = Ich habe die Medikation nie entsprechend der ärztlichen Verordnung eingenommen.

50% = Während der Hälfte der Zeit habe ich die Medikation wie verordnet eingenommen.

100% = Ich habe die Medikation immer nach der ärztlichen Verordnung eingenommen.



Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

PA-F

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen, die sich alle auf Ihre Erkrankung und mögliche **Zukunftssorgen** beziehen. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage an, was für Sie zutrifft. Sie können wählen zwischen "nie", "selten", "manchmal", "oft" und "sehr oft". Bitte lassen Sie keine Frage aus.

Sie werden sehen, daß einige Fragen nicht auf Sie zutreffen. Wenn Sie beispielsweise keine Familie haben können Sie Fragen zur Familie eigentlich nicht beantworten. Wir bitten Sie, in diesen Fällen ein Kreuz bei "nie" zu machen.

	nie	selten	manch- mal	oft	sehr oft
1. Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst. _____	<input type="checkbox"/>				
2. Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös. _____	<input type="checkbox"/>				
3. Ich habe Angst vor Schmerzen. _____	<input type="checkbox"/>				
4. Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir angst. _____	<input type="checkbox"/>				
5. Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung). _____	<input type="checkbox"/>				
6. Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich. _____	<input type="checkbox"/>				
7. Es beunruhigt mich, daß ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte. _____	<input type="checkbox"/>				
8. Ich habe Sorge, daß ich meinen Hobbies wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann. _____	<input type="checkbox"/>				
9. Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung. _____	<input type="checkbox"/>				
10. Ich mache mir Sorgen, daß meine Medikamente meinem Körper schaden könnten. _____	<input type="checkbox"/>				
11. Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte. _____	<input type="checkbox"/>				
12. Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich. _____	<input type="checkbox"/>				

©PA-F KF, TUM 2001

Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung FKV-LIS SE

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im folgenden Fragebogen geht es darum, genauer zu erfahren, wie Sie in der vergangenen Woche mit Ihrer Erkrankung, der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML), umgegangen sind, was Sie im Zusammenhang damit gedacht, gefühlt und getan haben und wieweit Ihnen dies geholfen hat, um mit Ihrer Situation fertig zu werden.

Wir wissen aus Gesprächen mit vielen CML-Patienten, dass es sehr verschiedene, sich zum Teil auch widersprechende, manchmal auch rasch wechselnde Gefühle, Gedanken und Handlungen sein können, die im Umgang mit der Erkrankung auftreten.

Sie finden im Folgenden eine Reihe von Aussagen bzw. Begriffen, wie sie solchen Patientenäußerungen entsprechen; und wir bitten Sie einzuschätzen, wie stark die jeweilige Aussage für Sie **persönlich** und Ihre Situation der vergangenen Woche zutrifft.

Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung FKV-LIS SE

Bitte kreuzen Sie für **jeden** der folgenden Begriffe an, wie stark er für Ihre in der Instruktion beschriebene Situation zutrifft.

	gar nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr stark
<u>1. Informationen über Erkrankung und Behandlung suchen</u>	1	2	3	4	5
<u>2. Nicht-wahrhaben-wollen des Geschehenen</u>	1	2	3	4	5
<u>3. Herunterspielen der Bedeutung der Tragweite</u>	1	2	3	4	5
<u>4. Wunschdenken und Tagträumen nachhängen</u>	1	2	3	4	5
<u>5. Sich selbst die Schuld geben</u>	1	2	3	4	5
<u>6. Andere verantwortlich machen</u>	1	2	3	4	5
<u>7. Aktive Anstrengungen zur Lösung der Probleme unternehmen</u>	1	2	3	4	5
<u>8. Einen Plan machen und danach handeln</u>	1	2	3	4	5
<u>9. Ungeduldig und gereizt auf andere reagieren</u>	1	2	3	4	5
<u>10. Gefühle nach außen zeigen</u>	1	2	3	4	5
<u>11. Gefühle unterdrücken, Selbstbeherrschung</u>	1	2	3	4	5
<u>12. Stimmungsverbesserung durch Alkohol oder Beruhigungsmittel suchen</u>	1	2	3	4	5
<u>13. Sich mehr gönnen</u>	1	2	3	4	5
<u>14. Sich vornehmen intensiver zu leben</u>	1	2	3	4	5
<u>15. Entschlossen gegen die Krankheit ankämpfen</u>	1	2	3	4	5
<u>16. Sich selbst bemitleiden</u>	1	2	3	4	5
<u>17. Sich selbst Mut machen</u>	1	2	3	4	5
<u>18. Erfolge und Selbstbestätigung suchen</u>	1	2	3	4	5
<u>19. Sich abzulenken versuchen</u>	1	2	3	4	5
<u>20. Abstand zu gewinnen versuchen</u>	1	2	3	4	5

Bitte mit Seite 2 fortfahren

<u>21. Die Krankheit als Schicksal annehmen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>22. Ins Grübeln kommen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>23. Trost im religiösen Glauben suchen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>24. Versuch, in der Krankheit einen Sinn zu sehen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
25. Sich damit trösten, dass es andere noch schlimmer getroffen hat	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>26. Mit dem Schicksal hadern</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>27. Genau den ärztlichen Rat befolgen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>28. Vertrauen in die Ärzte setzen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
29. Den Ärzten misstrauen, die Diagnose überprüfen lassen, andere Ärzte aufsuchen	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>30. Andern Gutes tun wollen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>31. Galgenhumor entwickeln</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>32. Hilfe anderer in Anspruch nehmen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>33. Sich gerne umsorgen lassen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>34. Sich von anderen Menschen zurückziehen</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
35. Sich auf frühere Erfahrungen mit ähnlichen Schicksalsschlägen entsinnen	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>

Was hat mir **am meisten geholfen**, um damit fertig zu werden?

Bitte tragen Sie die Nummern der entsprechenden Begriffe ein (nach der Reihenfolge ihrer Bedeutung für Sie persönlich, d.h. auf Platz 1 das, was Ihnen am meisten geholfen hat, usw.):

1. Nr.

2. Nr.

3. Nr.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Fragen zur Einnahme von Tyrosinkinase-Hemmern

1.) Wurden Sie von Ihrem Onkologen im Krankenhaus über die Einnahme Ihres Medikaments informiert?

- Ja
 Nein

Falls ja, was wurde Ihnen erklärt?

2.) Haben Sie von Seiten Ihres Hausarztes oder ambulanten Fachärzten davon abweichende Informationen zur Medikamenteneinnahme erhalten?

- Ja
 Nein

Falls ja, welche abweichende Informationen haben Sie erhalten?

3.) Sind Sie mit den Wirkmechanismen Ihres Medikaments vertraut?

- Ja
 Nein

Falls ja, wie wirkt nach Ihren Informationen das Medikament?

4.) Kennen Sie die Bedeutung der richtigen und zuverlässigen Medikamenteneinnahme für den Krankheitsverlauf?

- Ja
 Nein

Falls ja, worin besteht diese Bedeutung?

5.) Kennen Sie den Unterschied im Wirkmechanismus zwischen einer „klassischen“ Chemotherapie und dem Medikament, das Sie gegen Ihre CML einnehmen?

- Ja
 Nein

Falls ja, worin besteht nach Ihren Informationen der Unterschied?

6.) Haben Sie Angst vor einem Fortschreiten Ihrer Erkrankung?

- Ja
 Nein

7.) Fühlen Sie sich in Bezug auf die richtige Einnahme Ihres Medikaments sicher?

- Ja
 Nein

8.) Haben Sie Angst vor den Folgeerscheinungen einer Dauereinnahme des Medikaments?

- Ja
- Nein

Falls ja, welche Folgeerscheinungen fürchten Sie?

9.) Beruhigt Sie die Tatsache, täglich ein Medikament gegen Ihre Erkrankung einnehmen zu können?

- Ja
- Nein

10.) Fällt es Ihnen schwer, sich an eine tägliche Medikamenteneinnahme zu erinnern?

- Ja
- Nein

11.) Erleben Sie die tägliche Medikamenteneinnahme als Anstrengung?

- Ja
- Nein

12.) Fühlen Sie sich durch die tägliche Beschäftigung mit der Medikamenteneinnahme überfordert?

- Ja
- Nein

13.) Erzeugt die tägliche Beschäftigung mit dem Medikament Ärger oder Wut?

- Ja
- Nein

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt vor allem meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Jochen Hefner, für seine freundliche Hilfsbereitschaft und ausdauernde Unterstützung bei meiner Doktorarbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Volker Kunzmann für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen, bedanken.

Abschließend sei meiner Familie und meinen Freunden für ihre Motivation, das Korrekturlesen und Zuhören gedankt. Besonders meinen Eltern vielen Dank für ihre liebevolle Unterstützung – egal bei was.